

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

DEPARTAMENTO ACADÈMICO DE BIOQUÌMICA

**Factores de riesgo de enfermedad coronaria en varones
mayores de 50 años residentes en Cerro de Pasco 4340**

m

TESIS

para optar el título profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Magaly Paredes Espinoza

Elvis Daniel Manosalva Córdova

ASESOR

Amelia Elizabeth Carranza Alva

Lima – Perú

2008

*A DIOS por ser mi mejor amigo, mi fortaleza,
darme todo lo que tengo y no dejarme caer nunca.*

*A MIS PADRES Adria y Samuel, porque
serán siempre mi inspiración para alcanzar
mis metas, por su constante apoyo y consejos
recibidos, por enseñarme que la perseverancia
y el esfuerzo son el camino para lograr objetivos,
por enseñarme que todo se aprende y que todo
esfuerzo es al final recompensa. Su esfuerzo, se
convirtió en su triunfo y el mío.*

*A MIS HERMANOS Patricia y Eduardo,
por estar siempre a mi lado. A Cynthia
por ser siempre una luz en mi camino.*

*Y a todos los que me ayudaron con sus
palabras de aliento.*

Magaly

“Para el logro del triunfo siempre ha sido indispensable pasar por la senda de los sacrificios”

Simón Bolívar

Mis agradecimientos van dirigidos a mis padres, por haberme dado todo lo necesario y más para poder triunfar en esta vida, gracias por su amor, su apoyo y sus consejos.

A mis amigos por creer y tener fe en mí.

Y a mi amor por ser fuente de mi inspiración.

Elvis

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. AMELIA ELIZABETH CARRANZA ALVA, por asesorarnos a lo largo de la investigación y constante guía en este camino que hoy culmina en el presente trabajo, por compartir su conocimiento e inspirar en nosotros mucha admiración.

Expresamos nuestro profundo reconocimiento a los Señores Miembros del Jurado Examinador y Calificador por sus aportes y sugerencias en la calificación del presente trabajo con los cuales logramos la finalización del mismo:

Presidenta:

Dra. LUZ OYOLA DE BARDALES.

Miembros:

Dra. HAYDEE ZUÑIGA C.

Dra. EMMA ACOSTA M.

Dr. VÍCTOR CRISPÍN P.

INDICE

Abreviatura

Resumen

Summary

I. INTRODUCCION

II. GENERALIDADES

III. PARTE EXPERIMENTAL

IV. RESULTADOS

V. DISCUSIÓN

VI. CONCLUSIÓN

VII. RECOMENDACIONES

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX. ANEXOS

ABREVIATURAS

apo	=	Apolipoproteína
CT	=	Colesterol Total
CETP	=	Proteína de Transferencia de Esteres de Colesterol
C-LDL	=	Colesterol de Lipoproteína de Baja Densidad
C-HDL	=	Colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad
C-VLDL	=	Colesterol de Lipoproteínas de Muy Baja Densidad
DE	=	Desviación Estándar
EC	=	Enfermedad Coronaria
ECVs	=	Enfermedad Cardiovascular
FRC	=	Factores de Coronario
HDL	=	Lipoproteínas de Alta Densidad
HTA	=	Hipertensión Arterial
IMC	=	Índice de Masa Corporal
IRC	=	Índice de Riesgo Coronario
LDL	=	Lipoproteína de Baja Densidad
LPL	=	Lipoproteínlipasa
MINSA	=	Ministerio de Salud (Perú)
NCEP	=	Programa Nacional de Educación del Colesterol
OMS	=	Organización Mundial de la Salud
OPS	=	Organización Panamericana de la Salud
PLTP	=	Proteína de Transporte de Fosfolípidos
PON	=	Paraoxonasa
TG	=	Triglicéridos
TRC	=	Transporte Reverso de Colesterol
VLDL	=	Lipoproteína de muy Baja Densidad

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo de perfil lipídico, actividad de la enzima paraoxonasa/arilesterasa e índice de masa corporal en varones mayores de 50 años; 37 residentes en la ciudad de Cerro de Pasco (4340 m) y 37 en Lima (150 m). Las determinaciones bioquímicas se realizaron en Enero del 2007 en el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Se encontró los valores para los residentes en Lima: perfil lipídico (mg/dl): CT: 165.89, C-HDL: 33.68, C-LDL: 92.82, TG: 196.98; Paraoxonasa/Arilesterasa (kU/L): 65.4; IMC: 28.96, presión arterial (mmHg): PS: 121.89, PD: 74.59, y para los de Cerro de Pasco: CT: 245.27, C-HDL: 47.53, C-LDL: 163.52, TG: 171.19; Paraoxonasa/Arilesterasa: 81.64; IMC: 25.37; PS: 104.59, PD: 66.97.

Palabras Claves: Varones, enfermedad coronaria, altura.

SUMMARY

In this study, was developed a descriptive study about lipid profile, paraoxonase/arylesterase enzyme activity and Body Mass Index (BMI) in men over 50 years old; 37 residents in Cerro de Pasco City (4340 m.o.s.l.) and 37 residents in Lima. Biochemical test were performed in January 2007 in “Instituto de Biología Andina” of the “Universidad Nacional Mayor de San Marcos”. There were found that the values for residents in Lima: lipid profile (mg/dl): TC: 165.89 mg/dl, HDL-C: 33.68 mg/dl, LDL-C: 92.82 mg/dl, TG: 196.98 mg/dl; paraoxonase/arylesterase (kU/L): 65.4; BMI: 28.96; arterial pressure (mmHg): SP: 121.89, DP: 74.59 and for residents in Cerro de Pasco: TC: 245.27 mg/dl, HDL-C: 47.53 mg/dl, LDL-C: 163.52 mg/dl, TG: 171.19 mg/dl; paraoxonase/arylesterase (kU/L): 81.64; BMI: 25.37; SP: 25.37; DP: 66.97.

Key words: Men, Coronary disease, altitude.

I. INTRODUCCIÓN

La incapacidad y muerte por enfermedades cardiovasculares (ECVs) son problemas importantes de salud pública y van en aumento en los adultos mayores, que constituye el grupo de mayor crecimiento en el mundo.

El Perú está catalogado por la OMS en la tercera escala de muertes por Enfermedad Coronaria (EC) (10 000 a 99 999) (1) siendo en el año 2000 la cuarta causa de muerte en la población de más de 65 años de edad según la Oficina de Estadística e Informática del MINSA, haciéndose más importante por el envejecimiento demográfico que viene ocurriendo en nuestro país.

En 1998 Gonzáles indicó que aproximadamente 4 millones (20%) de peruanos vive sobre los 3000 m de altura (2), expuestos a una menor presión parcial de oxígeno, encontrándose en consecuencia en un estado continuo de hipoxia. Esta adaptación podría tener efecto sobre los factores de riesgo de EC. En la actualidad no se dispone de suficiente información en los residentes de altura respecto al efecto de la exposición a la altura sobre los factores de riesgo coronario en varones residentes de altura de 50 años a más.

Se ha demostrado que la enzima PON trabaja en el proceso antiaterogénico asociada a la HDL, por ello es de importancia predecir en que nivel afecta la altura a la actividad de la enzima PON debido a que no se han realizado estudios referentes a esta enzima en población residente de altura y en el grupo etario en estudio.

La evaluación comparativa de los factores de riesgo de EC en varones adultos mayores de 50 años que se encuentran en la altura y a nivel del mar, es un aporte científico muy importante ya que no existe mucha información

sobre el efecto de la exposición crónica a la altura sobre estos factores y porque este grupo poblacional es uno de los de mayor riesgo de padecer EC.

Por el fundamento mencionado nos hemos planteado los siguientes objetivos:

Objetivo principal:

Evaluar los factores de riesgo de enfermedad coronaria: Perfil Lipídico, Actividad de la enzima Paraoxonasa/Arilesterasa (PON), Hipertensión Arterial e Índice de Masa Corporal (IMC) en varones mayores de 50 años residentes de Cerro de Pasco (4340 m) y a nivel del mar (Lima).

Objetivos Secundarios:

- Determinar los parámetros de perfil lipídico: CT, C-HDL, C-LDL en suero sanguíneo en varones mayores de 50 años residentes de Cerro de Pasco y Lima.
- Determinar los niveles de actividad de la enzima Paraoxonasa/Arilesterasa en suero sanguíneo en varones mayores de 50 años residentes de Cerro de Pasco y Lima.
- Determinar el índice de aterogenicidad, presión arterial e índice de masa corporal (IMC) en varones mayores de 50 años residentes de Cerro de Pasco y Lima.

II. GENERALIDADES

2.1. ALTURA

Desde hace muchos años se ha sostenido que las ECV's son extremadamente raras en poblaciones de altura en contraste con lo observado a nivel del mar (3).

Los estudios relacionados a las grandes alturas, realizados en nuestro país, han merecido la atención de numerosos investigadores y sus hallazgos revelan las modificaciones experimentadas por el organismo con el cambio de altitud (3). Autores como Vallejos (4), Rubin de Celis (5), Orihuela (6), Yep Wong (7), Jeri (8) y Hurtado (9) entre otros, coinciden en señalar que en sujetos nativos de altura la prevalencia y severidad de la aterosclerosis aórtica es significativamente menor que a nivel del mar.

En nuestro país se han realizado estudios para determinar el impacto de los factores de riesgo de manera aislada. Así, Cáceres y col. (10, 11, 12) demostraron en 3 estudios con sujetos de diferentes rangos de edad abarcando las edades entre 20 y 59 años que los niveles de HDL y CT en sujetos de altura son mayores y menores respectivamente que los habitantes de nivel del mar. Así también Carranza y col. (13) demostraron que los niveles de C-HDL y PON1 son mayores en habitantes de altura, concluyendo que ello puede ser debido al diferente estilo de vida y a las diferentes condiciones ambientales. Por otro lado, sólo se encuentra un estudio, realizado por Séclen y col. (14) quien demostró que la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia tienen un gran impacto como FRC en pobladores de la costa, sierra y selva con edades entre 18 y 29 años.

Se ha encontrado que los niveles sanguíneos de lípidos aumentan con la altura (15, 16) estos resultados se vieron apoyados por la investigación realizada en una población rusa expuesta a condiciones de altura en una cámara hipobárica, se encontró que los niveles de C-HDL aumentan en 12% ante una exposición de hipoxia hipobárica intermitente (17).

La hipoxia crónica es una condición común a los habitantes de las grandes alturas y los diferencia de los residentes a nivel del mar. Esta situación se acentúa conforme la altura se hace mayor, esto determina mecanismos de adaptación bien desarrollados (3).

Bellido (18) estudiando el perfil lipídico de poblaciones aymaras y quechuas (3,500-4,500 m.) reporta valores de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos séricos más bajos que los obtenidos para poblaciones europeas y norteamericanas. Kruger (19) trabajando en obreros de la Oroya y Baker (20) en su estudio de soldados nativos de altura, coinciden en señalar niveles de colesterol disminuidos. Piedras y col (21) detectaron cifras menores de lípidos totales en individuos residentes en la Oroya (3,750 m.), señalando que sólo los triglicéridos y las alfa-lipoproteínas se hallaron algo incrementados en la altura.

Se cree que tres factores podrían ser responsables del comportamiento de los lípidos en las comunidades andinas, ubicados en la altura: ingesta dietética, actividad física y factores genéticos (3), los cuales han influido marcadamente sobre sus pobladores, haciendo que se desarrollen mecanismos de adaptación con características fisiológicas peculiares que han merecido la atención de numerosos investigadores.

En la exposición al frío los organismos homeotermos deben mantener la temperatura corporal mediante mecanismos termogénicos. En estas condiciones hay un constante desafío al metabolismo energético, que involucra modificación de procesos bioquímicos celulares, así, se observa un incremento de la glucosa sanguínea (22) que se mantiene posiblemente por estimulación de la gluconeogénesis hepática y renal, a pesar del aumento de su oxidación a nivel tisular (23). Hay evidencias que indican que también las proteínas son activamente degradadas (24) puesto que el balance nitrogenado se hace negativo tanto en humanos como en animales de experimentación.

Hay un marcado catabolismo de los lípidos por acelerada lipólisis a nivel del tejido adiposo blanco debido a activación de la lipasa tisular (25) que trae como consecuencia una elevación del nivel sanguíneo de los ácidos grasos libres, principal combustible utilizado por los tejidos para la producción de calor, generándose gran cantidad de cuerpos cetónicos (26); sin embargo, estos autores indican que ratas mantenidas en el frío y puestas en ayuno, presentan una menor cetonemia que las controles a temperatura ambiente (27°C), posiblemente debido no a una mayor oxidación de los cuerpos cetónicos a nivel periférico ni de los ácidos grasos libres a nivel hepático, sino más probablemente a una mayor incorporación de estos últimos a las lipoproteínas que se transforman en una fuente importante de lípidos para la grasa parda, principal protagonista de los mecanismos termogénicos sin mediación de escalofríos.

Calderón (27) estudiando nativos del sur del Perú, habitantes de grandes alturas, halló mayor incidencia de anomalías anatómicas en el sistema cardiovascular. Por su parte, Mirrakhimov (28) reporta que en habitantes de los

andes elevados, el corazón es más fuerte semejante al de los atletas y otros autores dicen que existe una elasticidad mayor en sus arterias (3).

Bazalar (3), menciona que varios autores han encontrado una menor prevalencia de hipertensión arterial en comparación con los pobladores residentes a nivel del mar y sus niveles no muestran aumento con la edad.

2.2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

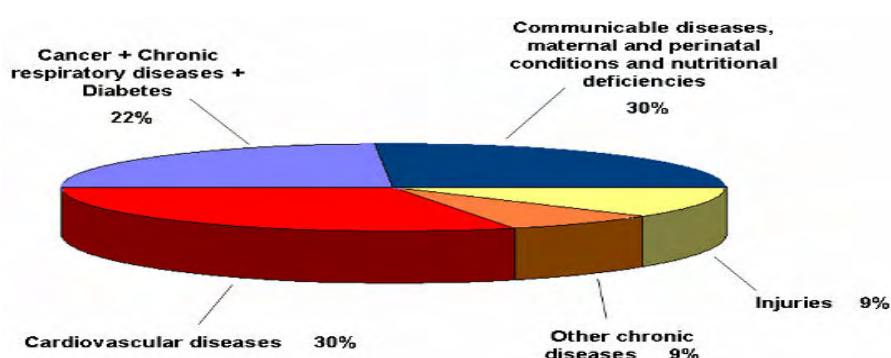


Fig. N° 1. Porcentaje de muertes a nivel mundial.

Fuente: Atlas de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares. OMS 2004.

Un estimado de 17.5 millones de personas murieron de enfermedad cardiovascular en el 2005, representando 30% de todas las muertes (Fig. N° 1). Alrededor del 80% de estas muertes ocurrieron en países de bajos y medianos recursos. Se estima que 20 millones de personas morirán de enfermedad cardiovascular cada año, si no se toman las medidas de acción apropiadas, para el 2015.

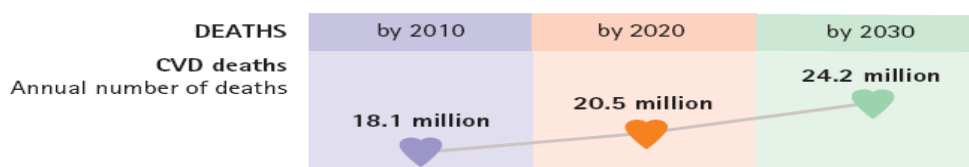


Fig. N°2: Estimación del número de muertes por enfermedad cardiovascular en los años 2010, 2020 y 2030.

Fuente: Atlas de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares. OMS 2004.

Las ECVs son un grupo de desórdenes de los vasos coronarios y sanguíneos e incluye:

- Enfermedad coronaria – Enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco.
- Enfermedad cerebrovascular – Enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro.
- Enfermedad arterial periférica – Enfermedad de los vasos sanguíneos de irrigan los brazos y piernas.
- Enfermedad reumática de corazón – Daño a los músculos cardíacos y las válvulas del corazón de fiebre reumática, causadas por bacterias estreptocócicas.
- Enfermedad congénita del corazón – malformaciones de la estructura del corazón que existen desde el nacimiento.
- Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar – Coágulos de sangre en las venas de las piernas, las cuales pueden llegar al corazón y los pulmones.

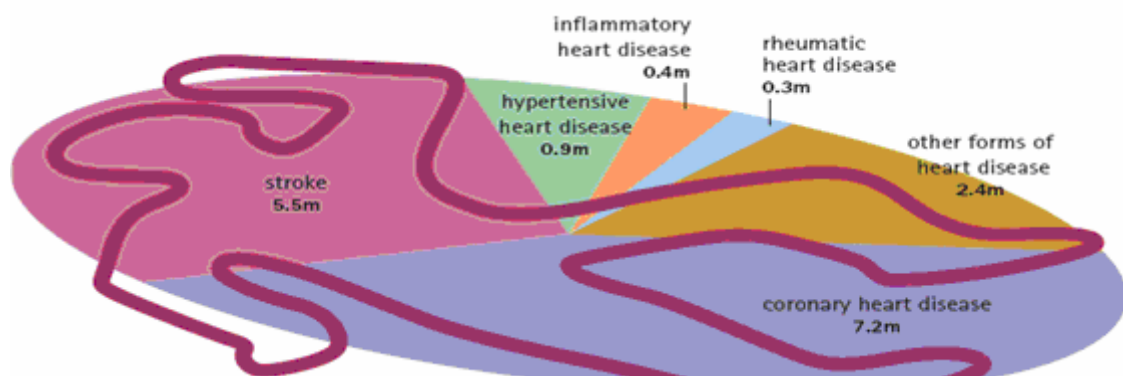


Fig. Nº 3: Número de muertes a nivel mundial por enfermedad cardiovascular en el 2002.

Muertes totales: 16.7 millones

Fuente: Atlas de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares. OMS 2004.

2.3. ENFERMEDAD CORONARIA (EC)

La EC es la causa número uno de muertes a nivel global y está proyectada a permanecer liderando las causas de muerte (1).

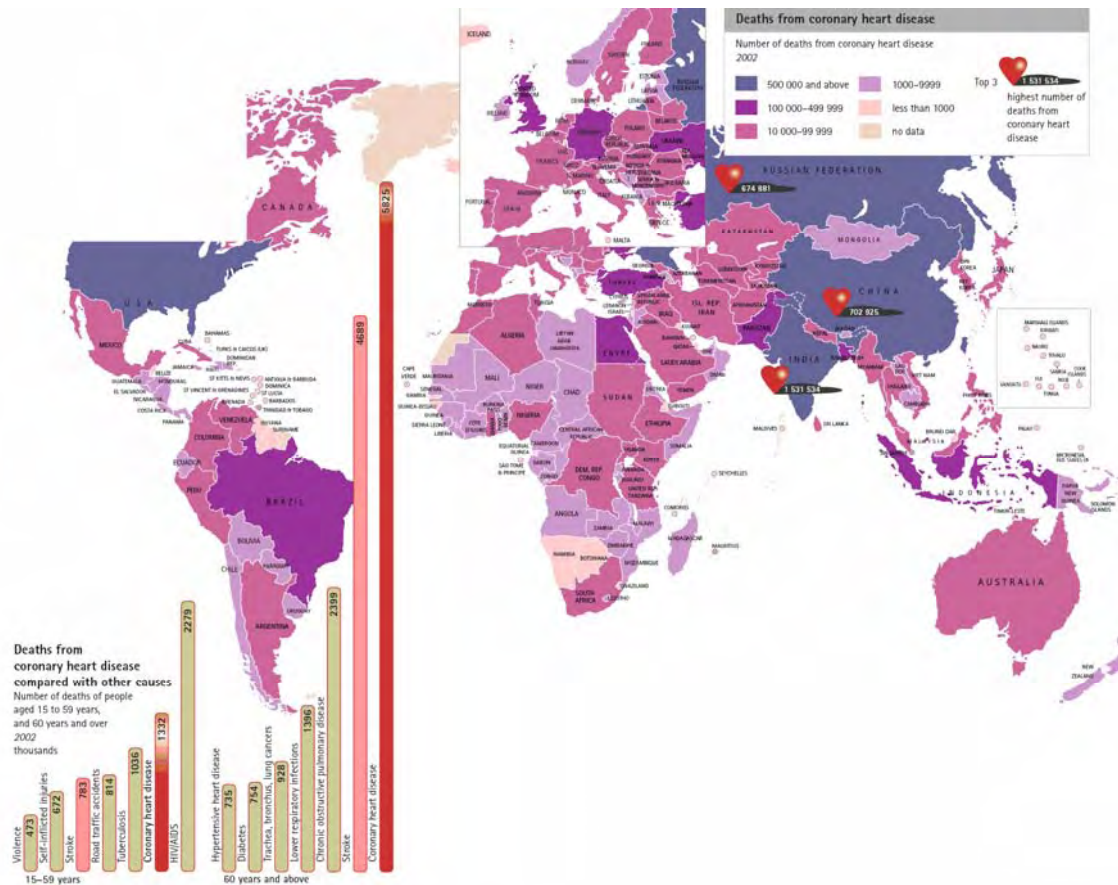


Fig. Nº 4: Escala de muertes por enfermedad coronaria por países.
Fuente: Atlas de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares. OMS 2004.

La EC empieza cuando en los vasos se desarrolla placas de ateroma, que son un acúmulo de colesterol, calcio y otras sustancias en las paredes de los vasos. Entonces se compromete en mayor o menor grado el flujo de oxígeno y nutrientes al propio corazón, con efectos que varían desde una angina de pecho o un infarto de miocardio, hasta una insuficiencia cardiaca.

Es la primera causa de morbimortalidad por ECV en los ancianos (29), constituye un problema de salud pública debido a los altos costos sociales y económicos que de ella se derivan. En el año 2000, la EC fue la cuarta causa de muerte en el Perú, según la Oficina de Estadística del MINSA.

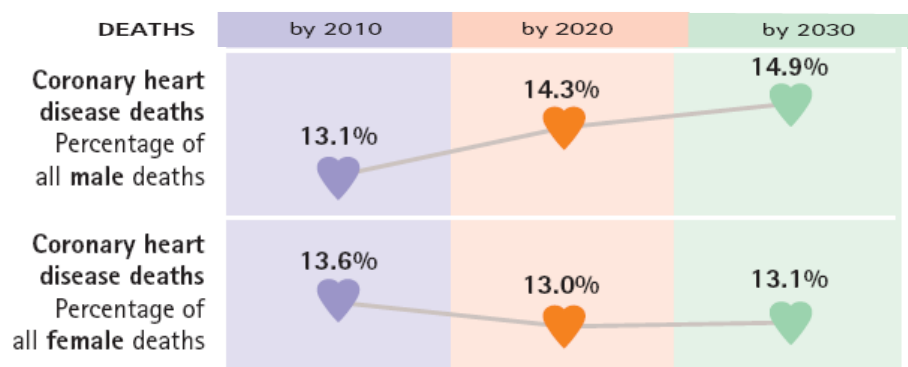


Fig. N° 5: Proyección de muertes por enfermedad coronaria en hombres y mujeres.
Fuente: Atlas de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares. OMS 2004.

La EC es en gran parte atribuible a factores de riesgo controlables con modificación en el estilo de vida y/o con la administración prolongada de tratamiento farmacológico (30). Estos factores de riesgo, que determinan la progresión del proceso aterosclerótico y sus manifestaciones clínicas, se identificaron a partir de la década de los cincuenta mediante estudios epidemiológicos (29, 31). En el estudio prospectivo de Los Siete Países, iniciado en 1957 (32), se mostró las diferencias de mortalidad por ECV entre distintas ciudades de distintos países y puso de manifiesto la asociación de la incidencia de EC con los niveles de colesterol plasmático.

2.4. ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares y que se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, y pasa por diferentes estadios (33).

Se ha observado que la evolución de las placas hacia procesos trombóticos depende más de la composición de la placa (tipo de placa) que del grado de estenosis (tamaño de placa). Las placas con propensión a inducir trombosis (placas vulnerables) contienen un núcleo lipídico importante y una cubierta fibrosa muy fina. El núcleo lipídico se compone de lípido extracelular, que deriva de la retención de LDL, y lípido situado intracelularmente en macrófagos y células musculares lisas (CMLV), pero no se conoce exactamente que contribución tiene el lípido extracelular frente al lípido que proviene de la necrosis celular en este proceso. Estas placas vulnerables contienen también una elevada cantidad de células inflamatorias que liberan citoquinas activando las CMLV. Las CLMV activadas, así como las células inflamatorias, producen metaloproteinasas, como estromielisina y collagenasa intersticial, que degradan la matriz de la cubierta fibrosa, generando la rotura de la placa. Los linfocitos T estimulan este proceso al secretar interferón- γ que inhibe la producción de colágeno por la CMLV y conduce a la apoptosis de estas células.

Aunque la región conocida como núcleo lipídico se reconoce más fácilmente en las placas más avanzadas, se origina en las capas más profundas de la íntima en los estadios iniciales de la aterosclerosis. El núcleo

original se formaría por la acumulación de vesículas lipídicas ricas en colesterol libre. Durante el desarrollo del núcleo lipídico, también se observan depósitos lipídicos intracelulares que dan a las células apariencia de espumosas. La acumulación lipídica extracelular puede producirse directamente por la acumulación de LDL (en su mayor parte modificada) o bien a posteriori por la muerte de las células espumosas (34) (Fig. 7).

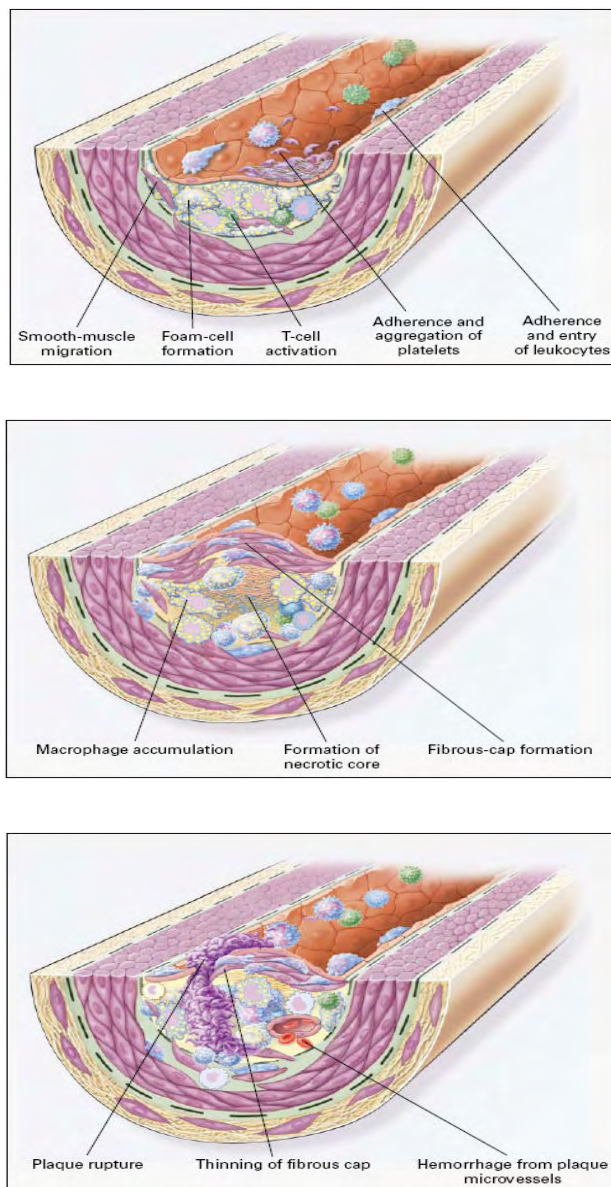


Fig. N° 6: Formación de la lesión de aterosclerosis.

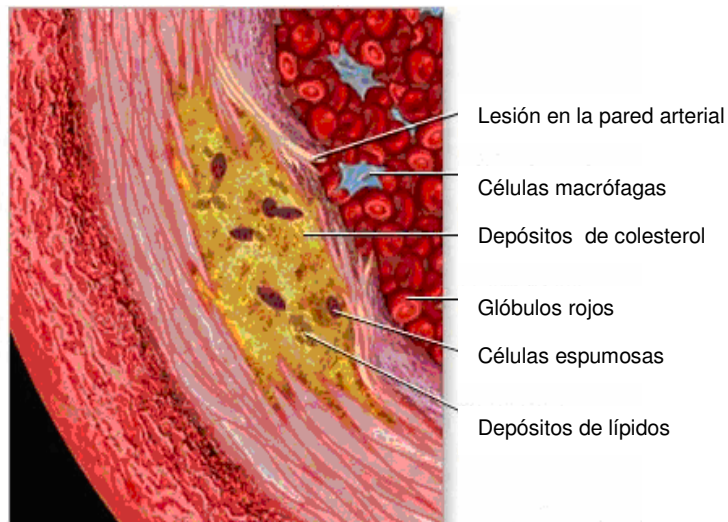


Fig. N° 7: Corte transversal de una arteria aterosclerótica

2.5. PERFIL LIPÍDICO

Se llama "perfil lipídico" al conjunto de exámenes de laboratorio que incluyen: CT, TG, C-HDL, C-LDL.

Como índice de riesgo en el desarrollo de aterosclerosis coronaria en la actualidad se da mayor importancia a cómo está distribuido el colesterol entre los diferentes tipos de lipoproteínas, que al nivel plasmático del CT.

2.5.1. COLESTEROL TOTAL (CT)

En los organismos animales, el colesterol es un esteroide que tiene un doble origen: por aporte alimentario, y esencialmente síntesis a nivel de ciertos órganos (hígado, intestinos y corticosuprarrenal) a partir del acetil coenzima A. El colesterol es transportado en forma de alfa lipoproteína (HDL o lipoproteínas de alta densidad) y de beta lipoproteína (LDL o lipoproteínas de baja densidad), desde los órganos productores a los tejidos que hacen uso de éste. En estos

órganos productores también se realiza el catabolismo y la eliminación del colesterol en forma de ácidos biliares y esteroides neutros.

La cantidad de colesterol transportada en 24 horas llega a ser de algunos gramos: las dos terceras partes en forma de ésteres de ácidos grasos. Las pérdidas cotidianas de colesterol están compensadas en sus tres cuartas partes por la síntesis hepática e intestinal, y la cuarta parte restante por el aporte alimentario, lo que explica la poca influencia a corto plazo del régimen alimentario sobre la tasa de colesterol sanguíneo.

El CT en sangre es la suma del colesterol transportado en las partículas de LDL, HDL y otras lipoproteínas. El C-HDL constituye aproximadamente un 20-30% del CT. Los niveles séricos de CT depende, a nivel individual, fundamentalmente de un factor intrínseco y de la dieta, y es ésta en definitiva la que determina los niveles medios en las poblaciones. El componente básico que hay que considerar en la relación dieta-colesterol es el contenido de grasas en la dieta, concretamente el aporte de ácidos grasos saturados, poliinsaturados y colesterol. Los ácidos grasos saturados elevan el nivel de colesterol sérico, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados disminuyen dicho nivel. La función de los ácidos grasos monoinsaturados (principalmente ácido oleico) sería, al parecer, disminuir los niveles de CT sérico y elevar el nivel de C-HDL (35).

2.5.2. LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD (HDL)

La HDL es una clase de lipoproteína heterogénea que contiene aproximadamente iguales cantidades de lípidos y proteínas (36) y se caracterizan por su alta densidad ($>1.063\text{g/ml}$) y pequeño tamaño.

Está constituida por lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre), lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol) y por proteínas llamadas apolipoproteínas (apo) (Fig. 8). Los lípidos anfipáticos se organizan en una monocapa en la superficie del complejo, presentando sus grupos polares hacia el medio acuoso. La estabilidad de esta monocapa está garantizada por las apolipoproteínas. Los lípidos no polares son insolubles en un medio acuoso como el plasma y en consecuencia se sitúan en el interior de las lipoproteínas, evitando así las interacciones fisicoquímicas con grupos polares que serían desfavorables.

La apolipoproteína A-I (apo A-I) es la proteína más abundante en su estructura. La apo A-I, aparte de su función estructural, es indispensable para llevar a cabo uno de los mecanismos ateroprotectores de las HDL, el Transporte Reverso de Colesterol (TRC), desempeñando la función de coenzima de la Lecitina Colesterol Acil Transferasa (LCAT), enzima clave en el TRC (37).

Se han descrito varias subclases de HDL en función de ciertas características fisicoquímicas y funcionales: Por su densidad de flotación, se subdividen en HDL₂ y HDL₃. Las HDL₂ son ricas en lípidos hidrofóbicos mientras que las HDL₃ están formadas principalmente por fosfolípidos y proteínas. También por su movilidad electroforética en combinación con su tamaño, se han descrito otras subfracciones de HDL entre las que destacan las partículas pre- β 1, sintetizadas en el hígado y en el intestino delgado o resultantes de la hidrólisis de partículas ricas en TG. Estas partículas están compuestas esencialmente de fosfolípidos y apo A-I, tienen una masa molecular aparente alrededor de 60 kD y desempeñan un papel muy

importante en la captación de colesterol de las células periféricas como se menciona más adelante.

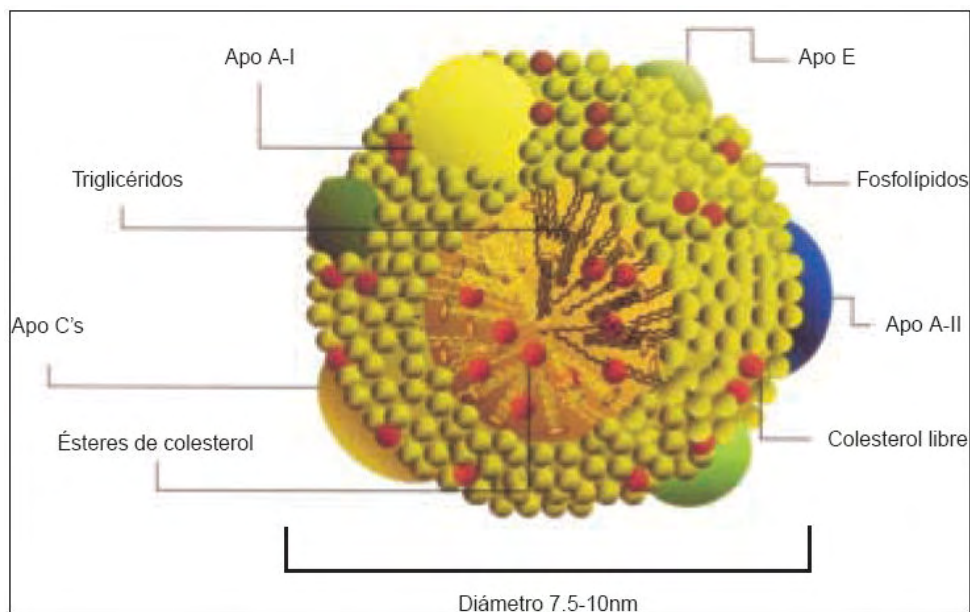


Fig 8. Representación de la organización de una lipoproteína de alta densidad (HDL).

2.5.2.1. Mecanismos ateroprotectores del HDL

2.5.2.1.1. HDL y Transporte Reverso de Colesterol (TRC)

El TRC es la transferencia de colesterol desde las células extrahepáticas al hígado para su excreción o reciclaje (Fig. 9)

Este mecanismo incluye en un primer paso a las HDL-pre β 1, estas captan transmembrana el colesterol y fosfolípidos desde las células periféricas por el receptor ABCA1, cambiando su forma a partículas esféricas, llamadas HDL₃ y luego HDL₂, conforme se van enriqueciendo de fosfolípidos y colesterol esterificado (vía una enzima de esterificación, LCAT, asociada con partículas HDL-pre β 1) (38).

El colesterol captado por las partículas HDL-pre β 1 es enseguida esterificado por la LCAT. Esta esterificación provoca que el colesterol pierda su carácter anfipático transformándose en una molécula hidrofóbica. En consecuencia, los ésteres de colesterol abandonan la superficie de la lipoproteína que lo transporta para situarse en el interior de la partícula, aumentando el tamaño de la misma, denominándose HDL₃.

El colesterol esterificado puede ser intercambiado por TG provenientes de lipoproteínas que contienen Apolipoproteína B (apo B), principalmente VLDL y LDL, gracias a la Proteína de Transferencia de Esteres de Colesterol (CETP), convirtiéndose las HDL₃ en HDL₂. Los TG de las HDL₂ son entonces hidrolizados por la Lipasa Hepática (HL). Esta hidrólisis, en asociación con la actividad de la Proteína de Transporte de Fosfolípidos (PLTP) que transfiere los fosfolípidos de las HDL₂ hacia las VLDL, disminuye su tamaño, transformándolas en HDL₃ y en partículas HDL-pre β 1 que pueden reiniciar el ciclo de captación de colesterol (3). La unión de las HDL al hígado, a través de la Apo A1 y el receptor scavenger B1 (SR-B1) respectivamente, media la captación selectiva de ésteres de colesterol que no fueron transferidos por la CETP a las partículas que contienen Apo B (39).

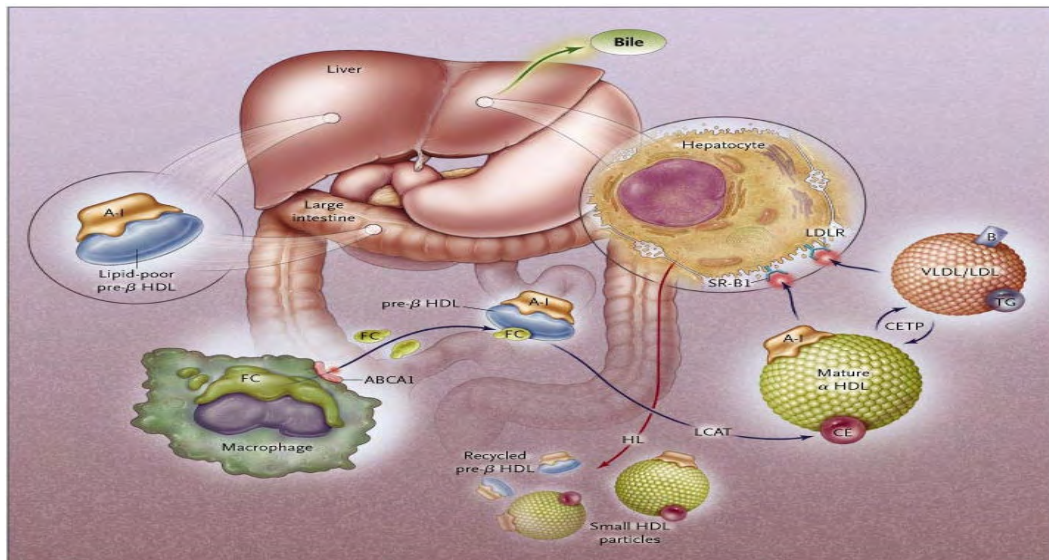


Fig 9. Esquema del Transporte Reverso del Colesterol

2.5.2.1.2. HDL y su función antioxidante

La HDL inhibe la oxidación de la LDL por transición de metales iónicos, pero también previene la formación de hidroperóxidos lipídicos mediada por la 12-lipooxigenasa. La inhibición de la oxidación de las LDL por las HDL es usualmente atribuida al alto contenido de antioxidantes que hay en esta lipoproteína; a las propiedades antioxidantes de la Apo-A1; y la presencia de muchas enzimas como la Paraoxonasa (PON), Factor de Activación Plaquetaria de la Acetilhidrolasa (PAF-AH), y la Glutation Peroxidasa (GPX), los cuales previenen la oxidación de la LDL o degradan sus productos bioactivos. (39)

2.5.2.1.3. HDL y función endotelial

Muchos estudios *in vivo* proveen evidencia de los efectos benéficos de la HDL en la función endotelial. Se ha observado una restauración de la función endotelial después de la infusión de HDL libre de colesterol en sujetos hipercolesterolémicos. La HDL induce la activación de la Oxido Nítrico Sintasa

Endotelial, y se libera NO, produciendo efectos vasorelajadores. También la HDL atenúa la expresión de VCAM-1, moléculas de adhesión intracelular (ICAM)-1, E-Selectinas y citoquinas como la IL-8 que promueve la extravasación leucocitaria (39). La HDL previene también la apoptosis endotelial, efecto asociado con la inhibición de las vías típicas de la apoptosis como la activación de la caspases, cisteína-proteasas que controla y media la respuesta apoptótica. Se ha demostrado que las HDL sirven como un transportador de lisoefingolípidos bioactivos como la Esfingosina-1-fosfato (S-1-P), Esfingosilfosforilcolina (SPC) y Lisosulfátido (LSF) (40). Los eventos de señalización intracelular iniciados por lisoefingolípidos y HDL muestran semejanzas significativas. Por tanto, estas sustancias imitan completamente a las HDL en su habilidad para inducir la vasorelajación e inhibir la apoptosis (39).

2.5.2.2. Bajos niveles de C-HDL como factor de riesgo de EC

El estudio coronario de Framingham (29) demostró que C-HDL es el predictor lipídico más potente de riesgo de EC en varones y mujeres ≥ 49 años de edad.

A pesar que desde 1951 se sabía que los varones sanos tenían niveles de C-HDL más elevados que los que sufrían de EC (32), fue en 1977, mediante los estudios de Castelli (41) y Gordon (36), donde se estableció concretamente la relación que existe entre el C-HDL y la EC. Mediante estudios prospectivos y estadísticos realizados en diferentes poblaciones de referencia, se observó una correlación inversa entre el nivel sérico de C-HDL y la incidencia de EC; a mayor concentración de C-HDL menor incidencia y viceversa; las personas con menores niveles de C-HDL tienen mayor incidencia de EC (29, 39).

Los estudios epidemiológicos han establecido la relación inversa entre el C-HDL y el riesgo de EC, siendo independiente del CT y del C-LDL (29). Por tanto, es preferible utilizar el término perfil lipídico sanguíneo desfavorable, en vez de hiperlipidemia, ya que cuando la concentración del C-HDL es baja (según los valores considerados como deseables) es cuando se asocia con un riesgo incrementado de aterosclerosis y sus complicaciones. La determinación del C-HDL se utiliza como índice de riesgo coronario y según el último informe del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP) (29) se ha definido como factor de riesgo positivo valores de C-HDL inferiores a 40mg/dL y factor de riesgo negativo valores de C-HDL sobre los 60mg/dL, además valores bajos C-HDL se asocian con un aumento del riesgo en todos los niveles de CT, incluidos los inferiores a 200mg/dl.

En el estudio Framingham se puso de manifiesto que el aparente efecto protector de elevadas concentraciones de C-HDL sigue siendo evidente hasta la edad de 80 años. Los niveles de C-HDL decrecen menos con la edad a comparación con los niveles de C-LDL y además se mantienen a lo largo de la vida algo más elevados en las mujeres. El estudio EPESE (Established populations for epidemiologic studies of the elderly - Poblaciones establecidas para estudios epidemiológicos en adultos mayores) (29) también demostró que las bajas concentraciones de C-HDL predecían un aumento en la aparición de EC en adultos mayores por encima de 71 años.

Existe gran cantidad de estudios que demuestran que los niveles de C-HDL se mantienen constantes durante la vejez (11, 16, 29, 42, 43, 44) mientras que otros autores como Verschuren M. y col. (45) demostraron que los niveles de C-HDL disminuyen sustantivamente con los años (46, 47). Pocos son los

investigadores que en sus respectivos trabajos obtuvieron un aumento significativo en los niveles de C-HDL (48, 49).

Las concentraciones plasmáticas de C-HDL, igual que las de C-LDL están en parte determinadas genéticamente, aunque también parecen estar influenciadas por factores ambientales. Entre estos factores ambientales están el consumo moderado de alcohol, el ejercicio físico y la pérdida de peso incrementan los niveles de C-HDL (50, 51); y el tabaquismo, la vida sedentaria, la obesidad y la DM, los disminuyen (52, 53). Algunos fármacos, como β bloqueantes y diuréticos disminuyen los niveles de C-HDL, mientras que los corticoides y los estrógenos los elevan (54).

2.5.3. LIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD (LDL)

El núcleo central de las partículas de LDL contiene 1600 moléculas de ésteres de colesterol y 170 de triglicéridos, el cual está rodeado por una monocapa de 700 moléculas de fosfolípidos, principalmente de lecitina, esfingomielina, lisolecitina y 600 moléculas de colesterol. En medio de ésta monocapa se encuentra una molécula de apo B-100. Cerca de la mitad de ácidos grasos en la LDL son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA's), principalmente ácido linoleico y en menos cantidad ácido araquidónico y ácido docosahexanoico (55).

Alrededor del 70% del colesterol plasmático circula en las LDL que lo transporta a los tejidos, 75% de las cuales son captadas y metabolizadas en el hígado. El aclaramiento de dos tercios de las LDL se produce por el receptor LDL, el cual está regulado por la concentración intracelular de colesterol, así como por factores nutricionales, hormonales y genéticos. Cuando la

concentración de colesterol intracelular es baja aumenta la expresión de los receptores LDL en la membrana celular. Después de la unión de la partícula LDL al receptor ésta es internalizada e hidrolizada, lo que permite obtener colesterol libre. Por el contrario el aumento del colesterol intracelular disminuye la expresión de receptores así como la actividad de la enzima 3-hidro 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa que cataliza el paso limitante de la biosíntesis de colesterol (56).

2.5.3.1. Mecanismo aterogénico de la LDL

El principal factor aterogénico que se conoce es la LDL oxidada (LDL_{ox}) y es producida por los radicales libres en el espacio subendotelial. Las LDL mas pequeñas y densas son las más susceptibles al proceso de oxidación debido a un contenido lipídico menor y distribución espacial diferente a las LDL normales, este hecho impide su normal reconocimiento por los receptores B/E, permaneciendo más tiempo en circulación y aumentando su probabilidad de ingresar a la pared vascular y ser oxidadas (Fig. 10)

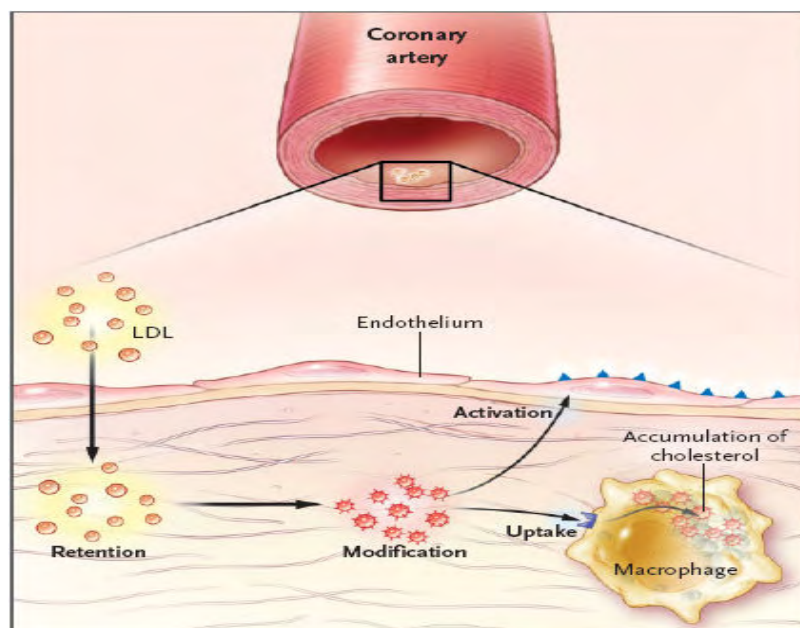


Fig. 10: Mecanismo aterogénico de las LDL

La oxidación produce cambios importantes en la estructura de la lipoproteína; a nivel lipídico, los ácidos grasos poliinsaturados que esterifican al colesterol, triglicéridos y fosfolípidos dan origen a hidroxiácidos, peroxiácidos y aldehídos; a nivel proteico, los aldehídos formados actúan sobre los grupos amino de la lisina presente en la Apo B, de manera que ésta se torna más frágil y finalmente se fragmenta. A partir de ese momento la LDL deja de ser reconocida por los receptores B/E y pasa a ser catabolizada por los macrófagos a través de los receptores barredores o scavenger.

En la placa aterosclerótica se encuentran muchos lípidos oxidados que derivan de la LDL, incluyendo la lisofosfatidilcolina, producida a partir de la fosfatidilcolina, y esteroides oxidados que son biológicamente activos. Estos lípidos son similares a los de algunas bacterias y parecen evocar respuestas inflamatorias crónicas parecidas a las producidas por *Mycobacterium tuberculosis* (57, 58).

La lisofosfatidilcolina es responsable de la activación de las células del endotelio vascular, desencadenando una secuencia de eventos en la que intervienen distintos tipos celulares que se relacionan entre sí por medio de citoquinas, y que conducen, finalmente, a la formación de la placa ateromatosa. Recientemente se ha descrito un receptor de superficie en las células del endotelio vascular capaz de unir las LDLox denominado LOX-1 (Lectin-like Oxidized LDL receptor-1) el cual juega un papel importante en el proceso de activación endotelial (59).

Mientras tanto los macrófagos en el ambiente subendotelial expresan distintos receptores de membrana capaces de unir lipoproteínas modificadas. Entre ellos se destacan los receptores scavenger, cuyo número aumenta por

acción del Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos (M-CSF). A diferencia de lo que ocurre con los receptores de LDL su síntesis no depende del nivel de colesterol presente dentro de la célula, de manera que el macrófago incorpora grandes cantidades de lípidos formando inclusiones citoplasmáticas que le dan un aspecto espumoso cuando se observan al microscopio electrónico (células espumosas). Cuando estas células mueren su alto contenido de lípidos pasa a formar el núcleo lipídico del ateroma (59).

Por otro lado, los macrófagos activados son capaces de sintetizar lipoproteinlipasa (LPL) y apo E; la LPL se une a los proteoglicanos del endotelio transformando lipoproteínas ricas en TG en formas aterogénicas que son incorporadas a la placa ateromatosa en crecimiento; la apo E, por su parte, interviene en el eflujo del colesterol presente en la pared vascular en combinación con la HDL, produciéndose un balance de colesterol dentro de la pared arterial (59).

2.5.3.2. Altos niveles de C-LDL como factor de riesgo de EC

Mayormente, la elevación de los niveles de CT se observan conjuntamente con aumento del C-LDL, altamente correlacionado en estudios epidemiológicos. Esta correlación es constante en adultos de ambos sexos. Sin embargo, el nivel del C-LDL de un individuo no puede deducirse por el valor del CT ya que los de C-HDL y de TG varían mucho (29). Algunos estudios evidencian que altos niveles de C-LDL causan aterosclerosis y aumentan el riesgo de desarrollar EC, encontrándose una correlación incluso más potente que para el CT (60, 61).

J. Férézou y col. (62) entre otros autores (11, 47) señalan que los niveles de LDL aumentan con la edad. Por el contrario, Maria del Carmen Sáiz Peña (29) en su tesis doctoral halló niveles disminuidos de LDL en relación con la edad, hallazgos también apoyados por otros autores (42, 46).

2.5.4. TRIGLICÉRIDOS (TG)

Los TG representan a las principales grasas halladas en la naturaleza y su función primaria consiste en proporcionar energía a los lipocitos en el humano. Las moléculas de triglicéridos están compuestas de 3 ácidos grasos unidos por ligaduras de éster a un alcohol de 3 carbonos, el glicerol.

2.5.4.1. Altos niveles de TG como factor de riesgo de EC

Es sabido que las lipoproteínas ricas en TG pueden ser aterogénicas aunque no está claro si el nivel de TG plasmático es un buen indicador del riesgo de EC y si puede considerarse un factor de riesgo independiente.

Los niveles elevados de TG se asocian a una reducción de las tasas de C-HDL por lo cual es un FRC, siendo importante para práctica clínica. Es posible que el metabolismo inadecuado de partículas C-VLDL (ricas en TG) repercuta en una menor síntesis de C-HDL. Éstas, por otra parte, cuando resultan enriquecidas en TG acaban siendo un excelente sustrato para la lipasa hepática que las puede transformar en otras más pequeñas y densas, fácilmente retiradas de la circulación con lo que también su catabolismo resulta aumentado. Asimismo, en las situaciones de hipertrigliceridemia se ha demostrado una afinidad reducida de las partículas C-LDL hacia los receptores por lo que la hipertrigliceridemia podría acompañarse de un exceso de C-LDL circulantes, con su correspondiente riesgo (29).

Al igual que otros niveles lipídicos, los niveles de TG interaccionan con algunos fármacos usados frecuentemente en adultos mayores, como son los β -bloqueantes, diuréticos y corticoides, que los aumentan; sin embargo, los fibratos los disminuyen (54).

Los estudios epidemiológicos realizados en la población de Framingham demostraron que la incidencia de la enfermedad ateromatosa no aumentó de manera lineal con el nivel de triglicéridos, por lo que se deduce que la correlación parece ser menos estrecha entre los niveles de triglicéridos con el riesgo de padecer EC (3).

Aproximadamente el 50% de los lípidos de las lesiones ateromatosas que ocurren en las arterias coronarias son TG, por lo que es posible relacionar a los TG con la patogénesis de la aterosclerosis coronaria. Este punto de vista está sustentado por el hecho de que un gran porcentaje de pacientes con infarto de miocardio también exhiben hipertrigliceridemia (3).

Álvarez y Jiménez (63) plantearon que los triglicéridos, independientemente de los niveles de colesterol en el plasma, son un factor de riesgo adicional en el desarrollo de la EC.

Dayton y col. (64) deducen que cuando los TG plasmáticos están presentes en elevada concentración puede tener algún potencial aterogénico. Sin embargo, ninguna de las observaciones epidemiológicas ha tenido éxito en aislar el efecto de los triglicéridos séricos del efecto del colesterol. Por ello no hay evidencia clara de un efecto triglicérico independiente. Es posible que actúen como elementos reguladores entre las diferentes fracciones lipoproteicas en cuanto a sus contenidos en colesterol.

Maria del Carmen Saiz Peña (29) en su trabajo Estudio Epidemiológico del Perfil Lipídico en Población Anciana Española muestra que los niveles de TG se mantienen constantes a partir de los 65 años ya sea en varones como en mujeres. Por otro lado Margaret D. Carroll y col. (42) muestra que los niveles de TG disminuyen con la edad.

2.6. INDICE DE RIESGO CORONARIO

El estudio de Framingham observó que el incremento de 1 mg/dl de C-HDL está asociado con una disminución del 2% de riesgo de EC en los varones.

El efecto conjunto de la entrada y salida de colesterol de los tejidos puede aproximarse al índice de CT/C-HDL. Este IRC o de índice de Castelli recomienda que su valor sea inferior a 5, ya que por encima de éste es un índice de riesgo coronario positivo.

La Sociedad Europea de Arterioesclerosis destaca que la relación CT/C-HDL es un factor predictivo considerablemente mejor que el CT sólo. Una relación CT/C-HDL mayor a 5 indica alto riesgo y aumenta más cuando se acompaña de hipertrigliceridemia (29).

Con un régimen hipocolesterolémico alimenticio y rico en grasas insaturadas disminuyen las cifras de C-LDL mientras que las cifras de C-HDL se modifican ligeramente. Esto indica que los niveles plasmáticos de CT y el transportado por las LDL muestran una fuerte relación positiva, indicando la importancia de esta lipoproteína en el transporte del colesterol plasmático.

2.7. PARAOXONASA (PON)

Son un grupo de enzimas de una familia génica que en los mamíferos tiene al menos tres miembros codificados por los genes PON₁, PON₂ y PON₃. La enzima PON1 es una éster hidrolasa calcio dependiente que es mayormente conocida porque facilita la hidrólisis de algunos xenobióticos como compuestos organofosforados, ésteres alifáticos insaturados, ésteres carboxílicos aromáticos y carbamatos (57). Tiene un peso molecular de 43 – 45 Kda, conteniendo 3 cadenas de carbohidratos, que representan el 15.8% de su peso (58).

PON1 es sintetizada principalmente en el hígado, y es liberada por la HDL que se une débilmente a la membrana celular de los hepatocitos y remueve a la PON1 de la membrana (65). Esto es posible debido a que PON1 se asocia a la Apo A1 y Apo J de las HDL. PON1 está localizada en el cromosoma 7q21-22 y presenta dos polimorfismos en su secuencia codificante, resultando en una sustitución del aminoácido glutamina (Q) por arginina (R) en la posición 192 y una sustitución del aminoácido leucina (L) por metionina (M) en la posición 55 (65, 66). La actividad enzimática determinada utilizando paraoxón (un insecticida) como sustrato se denomina actividad paraoxonasa, y la determinada utilizando fenilacetato se denomina arilesterasa.

En los noventa se puso de manifiesto su implicancia en el metabolismo lipídico, desempeñando un papel importante en las primeras fases de la patogenia de la aterosclerosis (57) alcanzando un gran protagonismo como factor de riesgo/protector en la EC. Diversos estudios demuestran que, PON1 sería la responsable del rol protector de las HDL contra la aterosclerosis (67).

PON1 es capaz de hidrolizar peróxidos lipídicos evitando la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (66). Esta afirmación es apoyada por un estudio realizado en ratones por Tward y col. (68) donde usaron ratones en 2 grupos; al primer grupo se eliminó el gen PON1 mientras que el segundo sirvió de control. Ambos grupos fueron sometidos a una dieta inductora de aterosclerosis. El primer grupo fue más susceptible para desarrollar aterosclerosis en comparación con el segundo. Así se demostró que PON1 puede proteger contra la aterosclerosis. Además otros estudios en ratones, humanos y otras especies demostraron que la baja actividad de PON1 está asociada con signos de aterosclerosis (57).

In vitro, la PON1 neutraliza peróxido de hidrógeno y lípidos peroxidados libres o presentes en lesiones ateroscleróticas o en LDL parcialmente oxidadas (66). Por otra parte, aunque no existe un acuerdo unánime, la PON1 podría activar la acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas, una enzima que hidroliza este factor de reconocido efecto proinflamatorio, lo que conferiría a la PON1 propiedades antiinflamatorias (69).

En condiciones de estrés oxidativo, no sólo LDL es susceptible a la peroxidación lipídica, sino todos los lípidos séricos, incluyendo los presentes en la HDL (69). La modificación oxidativa de las HDL ha mostrado dificultar la habilidad de las lipoproteínas para promover el eflujo de colesterol (70). Los peróxidos lipídicos inhiben las actividades paraoxonasa, arilesterasa y antioxidante de la enzima PON1 debido probablemente, a sus interacciones con un grupo sulfuro de la enzima (57, 58). Una consecuencia importante de lo mencionado es que, si existe oxidación de las HDL, ésta se acompaña de una

disminución de la actividad paraoxonasa y, en consecuencia, de una reducción de la protección que ejerce la enzima frente a la oxidación de LDL (71).

2.7.1. Bajos niveles de PON como factor de riesgo de EC

La PON 1 es también considerada por muchos autores como un FRC (66). PON1 es una enzima que hidroliza los peróxidos lipídicos que se producen por la oxidación de la LDL, este mecanismo estaría en estrecha relación con el rol ateroprotector que cumplen las HDL (69).

Se ha observado que en pacientes con enfermedades vinculadas a la aterosclerosis como el Infarto Agudo de Miocardio, la Diabetes Mellitus o la Hipercolesterolemia Familiar, la paraoxonasa se encuentra disminuida (65). Se ha descrito que la actividad de la PON1 con el sustrato paraoxón se correlaciona intensamente con la concentración de la proteína (72). A pesar de la fuerte vinculación de la enzima con la partícula de HDL, no siempre se ha observado que la concentración de C-HDL y la actividad paraoxonasa correlacionen entre sí (73).

En este sentido, para predecir el riesgo de EC parece lógico analizar los genotipos de PON1, además de su actividad o concentración. (66). Sin embargo, hasta ahora son escasos los estudios que han analizado polimorfismos de PON1 junto con su actividad paraoxonasa o arilesterasa (65). No obstante, algunas observaciones sugieren que la variabilidad interindividual de la actividad de la PON1 en individuos sanos parece deberse fundamentalmente a factores independientes del genotipo (74).

En la fase aguda de la respuesta inflamatoria ciertas moléculas implicadas como la interleuquina 1 y 6 (IL-1, IL-6), endotoxinas y fosfolípidos

oxidados disminuyen la expresión de PON1 y de su actividad paraoxonasa (75). De forma similar, se ha descrito que las citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la IL-6, regulan de forma coordinada la transcripción de la PON1 en los hepatocitos (76).

Sin embargo, hasta que no se disponga de un ensayo analítico basado en la hidrólisis de peróxidos lipídicos y se conozca con exactitud el sustrato fisiológico de la PON1, podría tener sentido determinar la actividad paraoxonasa, diazoxonasa o la concentración de PON1 en todos los estudios epidemiológicos que aborden la relación de la PON1 con la EC (65, 73).

Michael Aviram y col. (77) muestra en su trabajo que los requerimientos estructurales de PON para la actividad Paraoxonasa/Arilesterasa no son las mismas que las requeridas para su efecto protector contra la oxidación de las LDL. Además indican que el polimorfismo PON-Q y PON-R podrían mostrar diferente afinidad por los peróxidos lipídicos que son producidos en LDL durante su oxidación y por tanto podría contribuir en diferentes vías, quizá de manera sinérgica, para reducir la oxidación de LDL y posiblemente impedir la aterogénesis. En otro estudio, Michael Aviram (70) demostró que la HDL asociado a la PON puede ejercer un efecto protector en las funciones de la HDL y que además éste efecto puede deberse a la actividad similar a peroxidasa de la PON y puede contribuir a las propiedades antiaterogénicas propias de la HDL.

2.8. PRESION ARTERIAL ALTA COMO FACTOR DE RIESGO DE EC

La Hipertensión Arterial (HTA), muchas veces ignorada o mal controlada por quien la padece, parece desempeñar su papel dañino fundamental al

propiciar el aumento de las fuerzas que ejercen la sangre y sus componentes sobre el endotelio arterial y convertir las lesiones más precoces como las estrías adiposas, en lesiones más avanzadas como son las placas fibrosas y las graves. Estas últimas son consideradas como lesiones elevadas porque al hacer protusión o salida hacia la luz arterial reducen el espacio por donde tiene que pasar la sangre y por tanto se disminuye su aporte al corazón.

Se sabe que la HTA constituye un factor de riesgo, el más importante en el anciano, para la prevalencia de accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares y que factores como la hiperlipoproteinemía, obesidad, sedentarismo y hábito de fumar, aunque hay que cuidar, no tienen el mismo grado de peligrosidad (78).

2.9. OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE EC

La obesidad ha sido descrita como un síndrome complejo, de etiología multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de factores sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos y celulares. En diversos estudios se ha encontrado que la presencia de obesidad incrementa el riesgo de sufrir hipertensión arterial, dislipidemias, diabetes mellitus y EC. También se ha demostrado que individuos con obesidad, con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30 kg/m², presentan mayor prevalencia de estas patologías (79). En los estudios de Maniotas (1977) y Framingham se demostró que la obesidad es un factor de riesgo independiente de la EC (80). La OMS reportó un estimado mundial de 1 200 millones de personas en sobrepeso para el año 1999.

Existen muchos índices para calcular los niveles de sobrepeso y obesidad, el utilizado de forma generalizada es el Índice de Masa Corporal (IMC) (Kg/m^2) y es el que se correlaciona más estrechamente con la grasa total corporal. Según criterio OMS, la obesidad se define como un I.M.C. $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ y el Sobrepeso como un I.M.C. entre 25 y 29.9 Kg/m^2 .

2.10. EDAD AVANZADA COMO FACTOR DE RIESGO DE EC

El envejecimiento es un proceso multifactorial que tiene lugar durante la última etapa del ciclo vital y que se caracteriza por la disminución progresiva de la capacidad funcional en todos los tejidos y órganos del cuerpo.

2.10.1 Cambios Morfológicos

Se observa un aumento del diámetro de la luz, un aumento de la longitud de la mayoría de las arterias, sobre todo de las arterias grandes, con un engrosamiento de su pared muscular, lo que va también a traer una mayor rigidez. Estos cambios se manifiestan al nivel de las arterias elásticas y compromete mayormente la capa media.

En la íntima hay alteración en la forma, tamaño, orientación de las células, el espacio subendotelial se engruesa, hay alteraciones en la lámina elástica interna, y también hay alteraciones de la respuesta vasodilatadora mediada por el endotelio. En la capa media hay un aumento de las células musculares lisas, de los depósitos de calcio y colágeno, disminución de la elastina, y formación de productos de glucación que está muy relacionado con la rigidez de la arterias.

2.10.2 Cambios Funcionales

Se observa un aumento de la velocidad de ondas de pulso, una mayor turbulencia de flujo sanguíneo que va a condicionar a la arteriosclerosis; además, una disminución de la sensibilidad al cambio brusco de volumen, por eso las pequeñas pérdidas de volumen pueden ocasionar hipotensión y síncope, y pequeños aumentos de volumen pueden ocasionar hipertensión.

Finalmente, todos estos cambios hacen que haya un aumento de la presión arterial sistólica y también de la media, mientras hay una disminución de la presión arterial diastólica, aumentando así el número de personas con hipertensión arterial sistólica aislada (81).

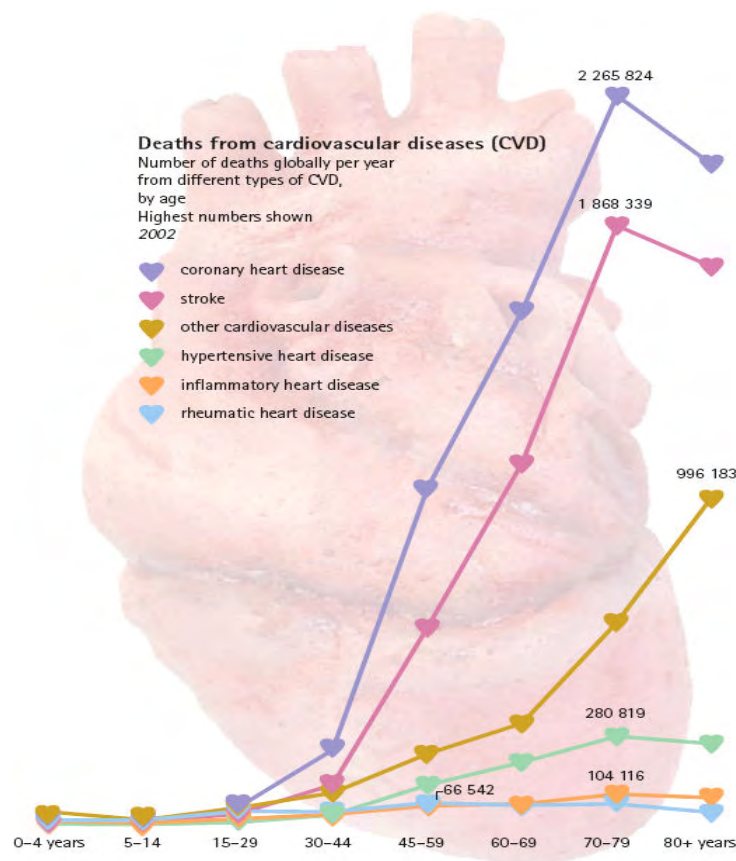


Fig. 11: Muertes por enfermedad cardiovascular por edades a nivel mundial.

Fuente: Atlas de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares. OMS 2004.

Son muchos los estudios que señalan que los niveles de CT aumentan con la edad. En el estudio de Framingham y el estudio NHANES III (29) encontraron un nivel de hipercolesterolemia por encima de 240 mg/dl en alrededor del 39% de la población mayor de 65 años. Por otro lado, el Cardiovascular Health Study obtuvo un 24 % con valores mayores de 240 mg/dl (43).

Sin embargo, se ha observado que las tasas de CT y de C-LDL aumentan en los varones hasta alcanzar niveles máximos alrededor de los 60 años, y comienza a descender con posterioridad; no sucede lo mismo en el sexo femenino, en quienes decrecen los niveles a los 70-75 años. Se deduce que la prevalencia de hipercolesterolemia disminuye con la edad, de forma más precoz en el sexo masculino (82).

Muchos autores señalan que los niveles de C-HDL disminuyen con la edad. Se ha observado que disminuyen en los adolescentes y adultos jóvenes, y permanecen más bajos en comparación con las mujeres. La concentración de triglicéridos incrementa progresivamente en varones, alcanzando un pico entre 40 y 50 años de edad, y luego declina lentamente. Las evidencias científicas acumuladas en las tres últimas décadas relacionan las elevaciones del CT y del C-LDL, y los bajos niveles del C-HDL, con el desarrollo (o con la aparición) de episodios de EC. Igualmente existe una estrecha relación entre tasas elevadas de TG vehiculados por quilomicrones y el desarrollo de pancreatitis lipémica (83).

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. POBLACIÓN

La población estudiada estuvo constituida por varones aparentemente sanos mayores de 50 años de edad 37 residentes a nivel de altura habitantes de Cerro de Pasco (4340 m) y 37 a nivel del mar del distrito de Carabaylo en Lima, que se acercaron a la campaña de salud con ayuno de 8 horas

Criterios de inclusión

Varones aparentemente sanos mayores de 50 años de edad.

Criterios de exclusión

- Antecedentes familiares o personales de enfermedad coronaria o diabetes mellitus.
- Hipertensos

3.2. MUESTRA BIOLÓGICA

Se extrajo 5mL de sangre en tubos vacutainer, los cuales fueron centrifugados a 3000 RPM durante 10 minutos, se separó el suero, que se transportó en frío al laboratorio del Instituto de Biología Andina en Lima y se mantuvieron en congelación a -4°C hasta su análisis.

La muestra se separó en dos partes, una de ellas se utilizó para la determinación del perfil lipídico y la otra para la determinación de la actividad paraoxonasa.

3.3. MATERIALES Y REACTIVOS

- Celdas descartables

- Micropipetas
- Parafilm 3M
- Kit comercial VALTEK para la determinación de:
 - CT
 - C-HDL
 - C-LDL
 - TG
 - Reactivo C: Tris-HCl 0.1 M pH= 8.00 conteniendo 2 mM de CaCl_2 y fenilacetato 1 mM.

3.4. EQUIPOS

- Espectrofotómetro UV/VIS, modelo Hewlett Packard 8452A.
- Centrífuga IEC.

3.5. MÉTODOS

3.5.1. DETERMINACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO

3.5.1.1. Determinación de los niveles de CT

Método enzimático (Kit comercial VALTEK).

Fundamento

Se basa en una primera reacción de hidrólisis donde el colesterol se libera de los ésteres de colesterol por la enzima colesterol éster hidrolasa y la segunda por la reacción del sistema cromogénico (4-AAP y p-HBA) con el H_2O_2 formado por la oxidación del colesterol libre por la enzima colesterol oxidasa. Se mide la absorbancia del compuesto coloreado a 505 nm.

Procedimiento

	Blanco	Standard	Desconocido
Muestra (mL)	-	-	0.01
Standard (mL)	-	0.01	-
Reactivo (mL)	1.00	1.00	1.00

Se mezcló e incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente (20 a 25°C). A continuación se leyó las absorbancias llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo. El color resultante es estable por lo menos 30 minutos.

Cálculos

$$F (\text{Factor}) = 200/\text{Absorbancia del Standard}$$

$$\text{CT (mg/dl)} = F \times \text{Absorbancia de la muestra}$$

Valores de referencia

Deseable.....< 200 mg/dL

Límite alto.....200 - 239 mg/dL

Alto.....≥ 240 mg/dL

3.5.1.2. Determinación de los niveles de C-HDL

Método enzimático (Kit comercial VALTEK)

Fundamento

Se basa en la precipitación de las lipoproteínas VLDL y LDL, y la posterior obtención de un compuesto coloreado por el método de determinación de CT.

Procedimiento

Precipitación: En un tubo de centrifuga se agregó 0.5 mL del reactivo precipitante y 0.2 mL de muestra, se mezcló y dejó reposar 15 minutos a temperatura ambiente. Las muestras se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 rpm. A continuación se procedió del siguiente modo:

	Blanco	Standard	Desconocido
Muestra (mL)	-	-	0.1
Standard (mL)	-	0.01	-
Reactivo (mL)	1.00	1.00	1.00

Se mezcló e incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente (20 a 25°C). A continuación se leyó las absorbancias llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo.

Cálculos

$$F (\text{Factor}) = 76.5 / \text{Absorbancia del Standard}$$

$$\text{C-HDL (mg/dl)} = F \times \text{Absorbancia de la muestra}$$

Valores de referencia

Bajo riesgo.....> 60 mg/dL

Riesgo estándar.....40 - 60 mg/dL

Alto riesgo.....< 40 mg/dL

3.5.1.3. Determinación de los niveles de C-LDL

Cálculos

Se determinó usando la fórmula de Friedewald (84)

$$C\text{-LDL} = CT - C\text{-HDL} - (TG/5)$$

Valores de referencia

Bajo riesgo.....< 130 mg/dL

Sospechoso.....130 - 159 mg/dL

Alto riesgo.....≥160 mg/dL

3.5.1.4. Determinación de los niveles de TG

Método enzimático (Kit comercial VALTEK).

Fundamento

Se basa en una primera hidrólisis por una lipasa específica liberando ácidos grasos y glicerol. El glicerol es fosforilado por la enzima gliceroquinasa y posteriormente, el glicerol-1-fosfato es oxidado a dihidroxiacetona fosfato por la enzima glicerol-fosfato oxidasa, generándose peróxido de hidrógeno, el cual reacciona con 4-aminoantipirina y el ácido 3,5-diclobencensulfónico produciendo un compuesto coloreado. Se mide la absorbancia a 520 nm.

Procedimiento

	Blanco	Standard	Desconocido
Muestra (mL)	-	-	0.01
Standard (mL)	-	0.01	-
Reactivo (mL)	1.00	1.00	1.00

Se mezcló e incubó por 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se leyó las absorbancias de las muestras llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo.

Cálculos

$$F \text{ (Factor)} = 200/\text{Absorbancia del Standard}$$

$$\text{Triglicéridos (mg/dl)} = F \times \text{Absorbancia de la muestra}$$

Valores de referencia

Normal.....< 150 mg/dL

Límite alto.....150 - 199 mg/dL

Alto.....200 - 499 mg/dL

Muy alto..... \geq 500 mg/dL

3.5.2. CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA PARAOXONASA/ARILESTERASA

La determinación de la actividad de la Paraoxonasa se realizó utilizando como sustrato al Fenilacetato (85).

Fundamento

Se medirá la liberación del fenol a 270 nm.

Procedimiento

Condiciones: Longitud de onda: 270 nm, Temperatura: 25°C.

- 1.- Se hizo el blanco con el Reactivo C.
- 2.- Se midió 0.5 mL de Reactivo C, se adicionó 25 ul plasma (1:40) y se mezcló.
- 3.- Se monitorizó la reacción durante 3 minutos, con intervalos de tiempo de 15 segundos.

Cálculos

$$\text{Factor} = 656.989$$

$$\text{Actividad enzimática (KU/L)} = \text{Abs/min} \times 656.989$$

3.5.3. DETERMINACIÓN DE IMC

Se pesó a los individuos en una balanza calibrada y se talló con una cinta métrica flexible pegada a la pared. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) según la fórmula Quetelet (peso en kg dividido entre el cuadrado de la talla en metros).

3.5.4. DETERMINACIÓN DEL IRC

Se dividió el valor de CT entre el valor de C-HDL.

Valores referenciales

Deseable.....< 5

Riesgoso..... \geq 5

Se dividió el valor de C-LDL entre el valor de C-HDL.

Valores referenciales:

Deseable.....< 3.5

Riesgoso..... \geq 3.5

3.5.5. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Se realizó la toma de presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio previamente calibrado en cero se utilizó la posición sentado y el miembro superior izquierdo.

3.5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados están expresados en valores medios y desviación estándar. Se evaluó la comparación de medias según la Prueba *t* de Student, se realizó la prueba de chi-cuadrado y se hizo el grado de asociación mediante

el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró significativo todo resultado cuyo valor asociado de p sea < 0.05 . Este se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 12.0.

IV. RESULTADOS

TABLA Nº 1

COMPARACIÓN DE LOS VALORES MEDIOS DE CT, C-HDL, C-LDL, TG, IRC (CT/C-HDL), IRC (C-LDL/C-HDL), IMC, PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA ENTRE LIMA Y CERRO DE PASCO

	Lugar	N	Media	DE	P
CT	Lima	37	165.89	33.06	< 0,05
	Cerro de Pasco	37	245.27	51.95	
C-HDL	Lima	37	33.68	10.16	< 0,05
	Cerro de Pasco	37	47.53	15.22	
C-LDL	Lima	37	92.82	41.66	NS
	Cerro de Pasco	37	163.52	42.47	
TG	Lima	37	196.98	161.23	NS
	Cerro de Pasco	37	171.19	85.67	
IRC (CT / C-HDL)	Lima	37	5.32	1.68	NS
	Cerro de Pasco	37	5.62	2.06	
IRC (C-LDL / C-HDL)	Lima	37	2.98	1.52	< 0,05
	Cerro de Pasco	37	3.83	1.77	
PARAOXONASA/ ARILESTERASA	Lima	25	65,4	22,77	< 0,05
	Cerro de Pasco	36	81,64	30,95	
OIMC	Lima	37	28.96	7.71	< 0,05
	Cerro de Pasco	37	25.37	2.96	
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	Lima	37	121.89	15.83	< 0,05
	Cerro de Pasco	37	104.59	12.96	
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA	Lima	37	74.59	7.67	< 0,05
	Cerro de Pasco	37	66.97	8.41	

$P < 0.05$ = Existe diferencia significativa

NS = No existe diferencia significativa ($P > 0.05$)

TABLA N° 2
NIVELES DE CT EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y
CERRO DE PASCO

Nivel de CT (mg/dl)	Lugar				Total	
	Lima		Cerro de Pasco			
	N	%	N	%	N	%
Deseable (< 200)	32	86.49	8	21.62	40	54.05
Límite alto (200 - 239)	4	10.81	9	24.32	13	17.57
Alto (> 240)	1	2.70	20	54.05	21	28.38
Total	37	100	37	100	74	100

Chi cuadrado: 33.51 $P=0.00<0.05$ relación estadística

En Lima el 86.49% de los varones mayores de 50 años tienen nivel de CT deseable, 10.81% tienen límite alto y 2.7% nivel alto. En Cerro de Pasco el 21.62% tienen nivel de CT deseable, 24.32% límite alto y 54.05% nivel alto. Asimismo, se observa que existe relación entre nivel de CT y el lugar.

GRÁFICO N° 1
NIVELES DE CT EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y
CERRO DE PASCO

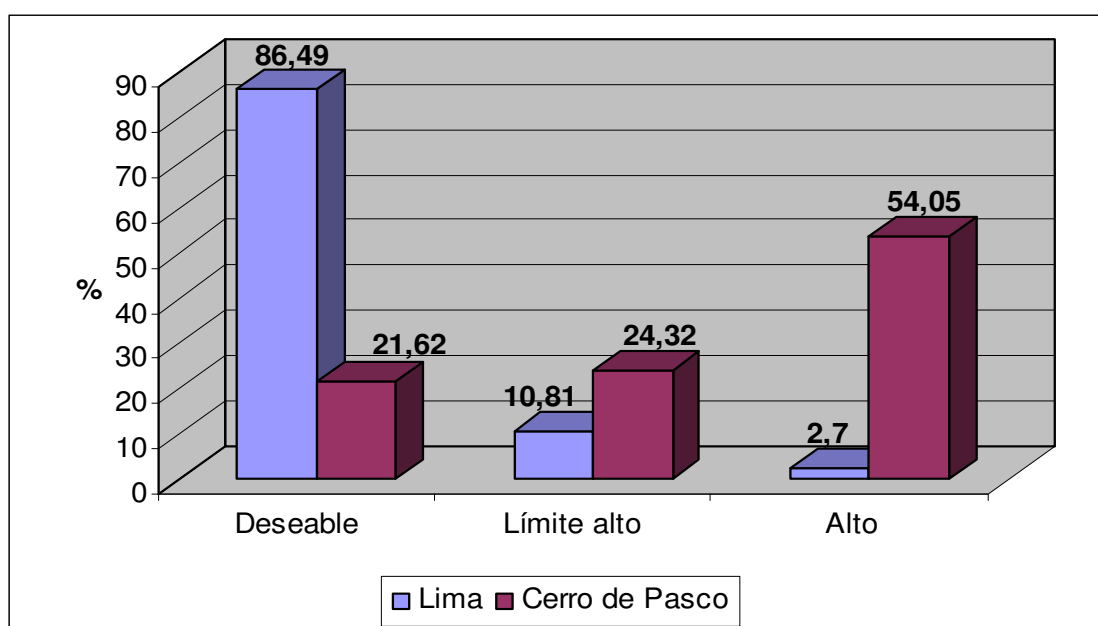


TABLA N° 3

NIVELES DE C-HDL EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

Nivel de C-HDL (mg/dl)	Lugar				Total	
	Lima		Cerro de Pasco			
	N	%	N	%	N	%
Alto riesgo (< 40)	29	78.38	11	29.73	40	54.05
Riesgo estándar (40 - 60)	6	16.22	19	51.35	25	33.78
Bajo riesgo (> 60)	2	5.41	7	18.92	9	12.16
Total	37	100	37	100	74	100

Chi cuadrado: 17.63 $P=0.00<0.05$ relación estadística

En Lima el 78.38% de los varones mayores de 50 años tienen nivel de C-HDL de alto riesgo, 16.22% riesgo estándar y 5.41% nivel de bajo riesgo. En Cerro de Pasco el 29.73% de varones mayores de 50 años tienen nivel de C-HDL de alto riesgo; 51.35% riesgo estándar y 18.92% nivel de bajo riesgo. Asimismo, se observa que existe relación entre nivel de nivel de C-HDL y el lugar.

GRÁFICO N° 2

NIVELES DE C-HDL EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

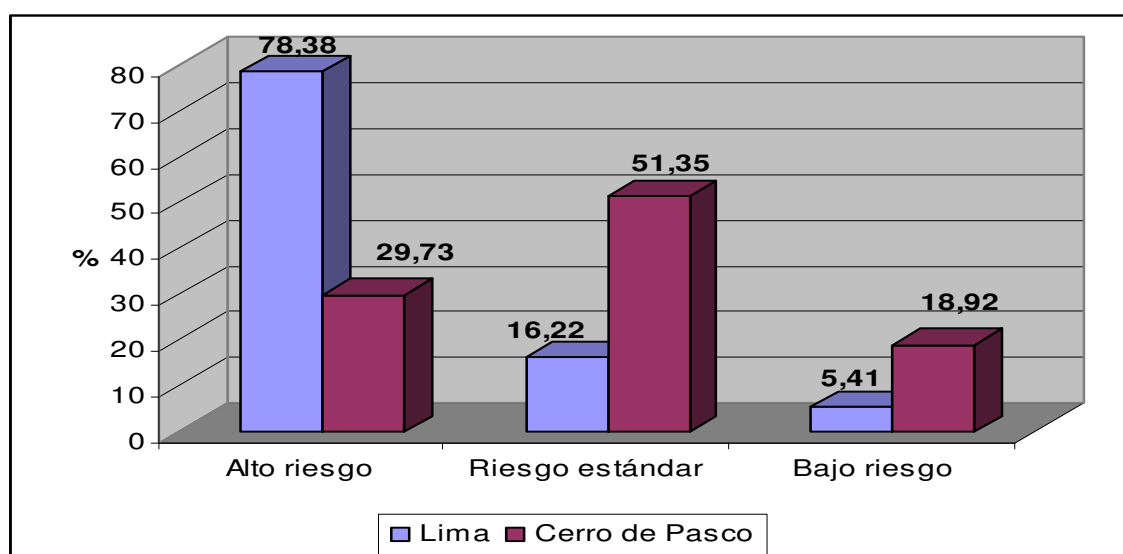


TABLA N° 4

NIVELES DE C-LDL EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

Nivel de C-LDL (mg/dl)	Lugar				Total	
	Lima		Cerro de Pasco			
	N	%	N	%	N	%
Bajo riesgo (< 129)	31	83.78	9	24.32	40	54.05
Sospechoso (130 - 159)	6	16.22	18	48.65	24	32.43
Alto riesgo (> 160)	0	0	10	27.03	10	13.51
Total	37	100	37	100	74	100

Chi cuadrado: 28.10 $P=0.00<0.05$ relación estadística

En Lima el 83.78% de los varones de 50 años tienen niveles de C-LDL de bajo riesgo, 16.22% nivel sospechoso y ninguno alto riesgo. En Cerro de Pasco el 24.32% de los varones mayores de 50 años tienen nivel de C-LDL de bajo riesgo, 48.65% alto riesgo y 27.03% nivel de alto riesgo. Asimismo, se observa que existe relación entre nivel de C-LDL y el lugar de residencia.

GRÁFICO N° 3

NIVELES DE C-LDL EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

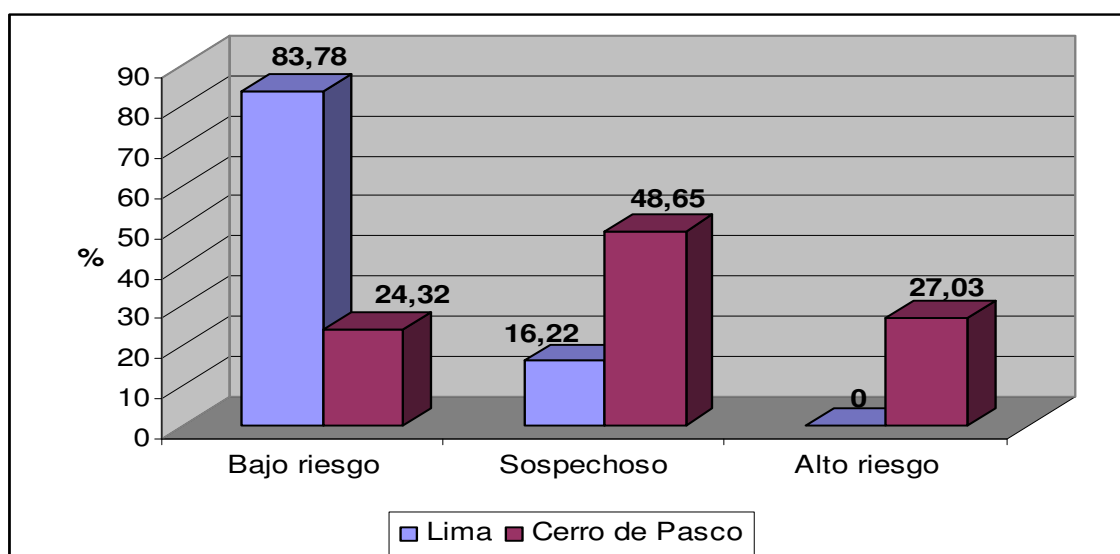


TABLA N° 5

NIVELES DE TG EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

Nivel de TG (mg/dl)	Lugar				Total	
	Lima		Cerro de Pasco			
	N	%	N	%	N	%
Normal (< 150)	20	54.05	21	56.76	41	55.41
Límite alto (150 - 199)	5	13.51	4	10.81	9	12.16
Alto (200 - 499)	9	24.32	12	32.43	21	28.38
Muy alto (< 500)	3	8.11	0	0	3	4.05
Total	37	100	37	100	74	100

En Lima el 54.05% de los varones mayores de 50 años tienen nivel de TG normal, 13.51% límite alto, 24.32% alto y 8.11% muy alto. En Cerro de Pasco el 56.76% de varones mayores de 50 años tienen nivel de triglicéridos normal, 10.81% límite alto, 32.43% alto y ninguno tienen nivel de TG muy alto.

GRÁFICO N° 4

NIVELES DE TG EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

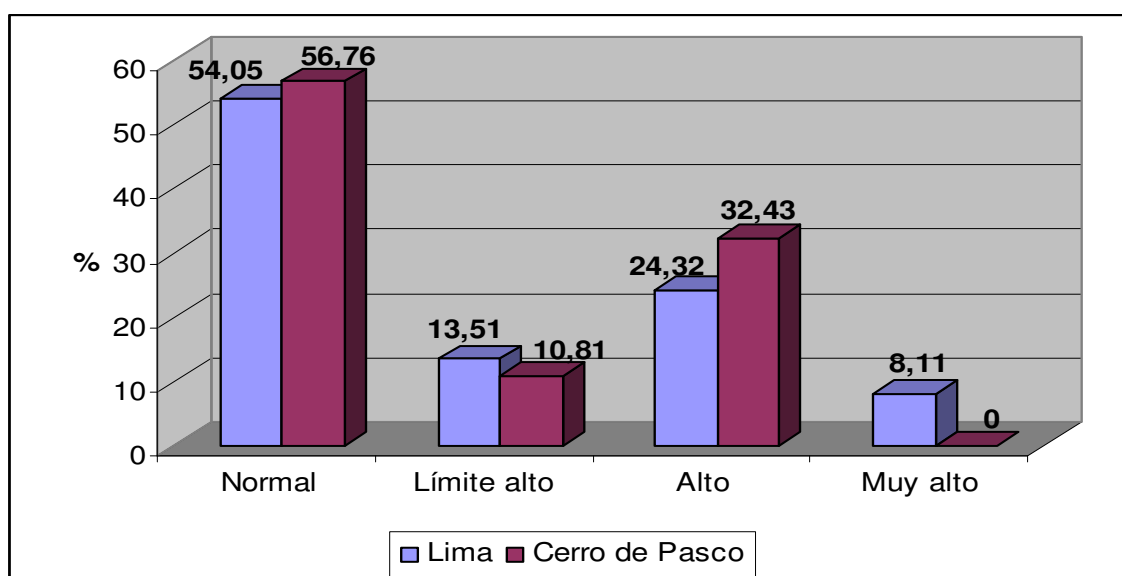


TABLA N° 6

**NIVELES DE IRC (CT/C-HDL) EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE
LIMA Y CERRO DE PASCO**

IRC CT / C-HDL	Lugar				Total	
	Lima		Cerro de Pasco			
	N	%	N	%	N	%
Deseable (< 5)	16	43.24	18	48.65	34	45.95
Riesgoso (≥ 5)	21	56.76	19	51.35	40	54.05
Total	37	100	37	100	74	100

En Lima el 43.24% de los varones mayores de 50 años tienen IRC (CT/C-HDL) deseable y 56.76% riesgoso. En Cerro de Pasco 48.65% de los varones mayores de 50 años tienen IRC (CT/C-HDL) deseable y 51.35% riesgoso.

GRÁFICO N° 5

**NIVELES DE IRC (CT/C-HDL) EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE
LIMA Y CERRO DE PASCO**

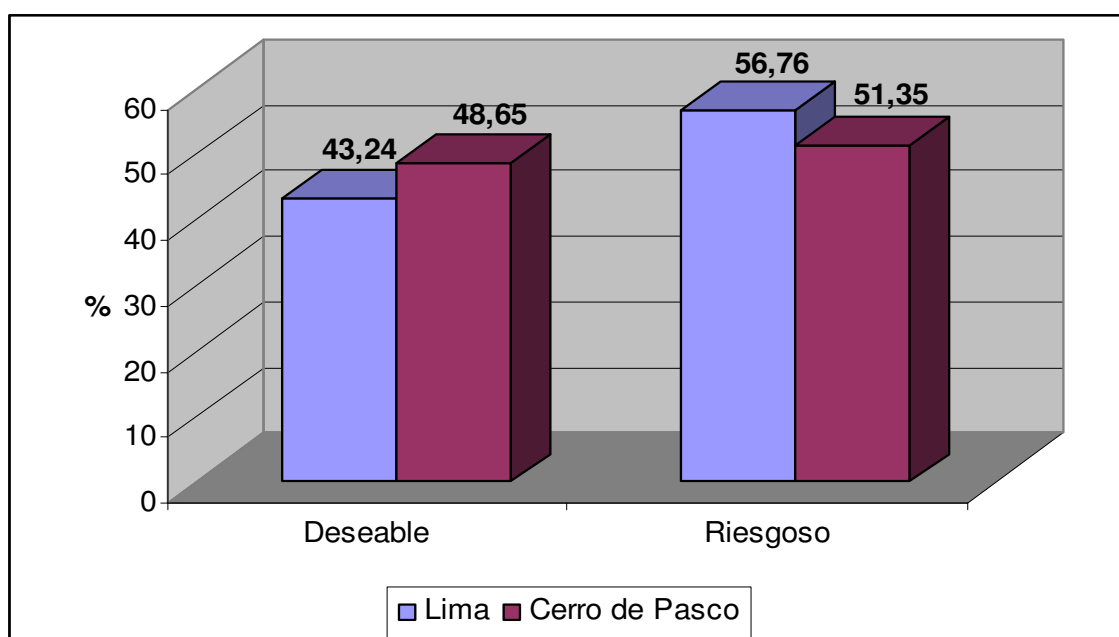


TABLA N° 7

NIVELES DE IRC (C-LDL/C-HDL) EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

IRC C-LDL / C-HDL	Lugar				Total	
	Lima		Cerro de Pasco			
	N	%	N	%	N	%
Deseable (< 3,5)	24	64.86	20	55.56	44	60.27
Riesgoso (≥ 3,5)	13	35.14	16	44.44	29	39.73
Total	37	100	36	100	73	100

En Lima el 64.86% de los varones mayores de 50 años tienen IRC (C-LDL /C-HDL) deseable y 35.14% riesgoso. En Cerro de Pasco el 55.56% de los varones mayores de 50 años tienen IRC (C-LDL/C-HDL) deseable y 44.44% riesgoso.

GRÁFICO N° 6

NIVELES DE IRC (C-LDL/C-HDL) EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

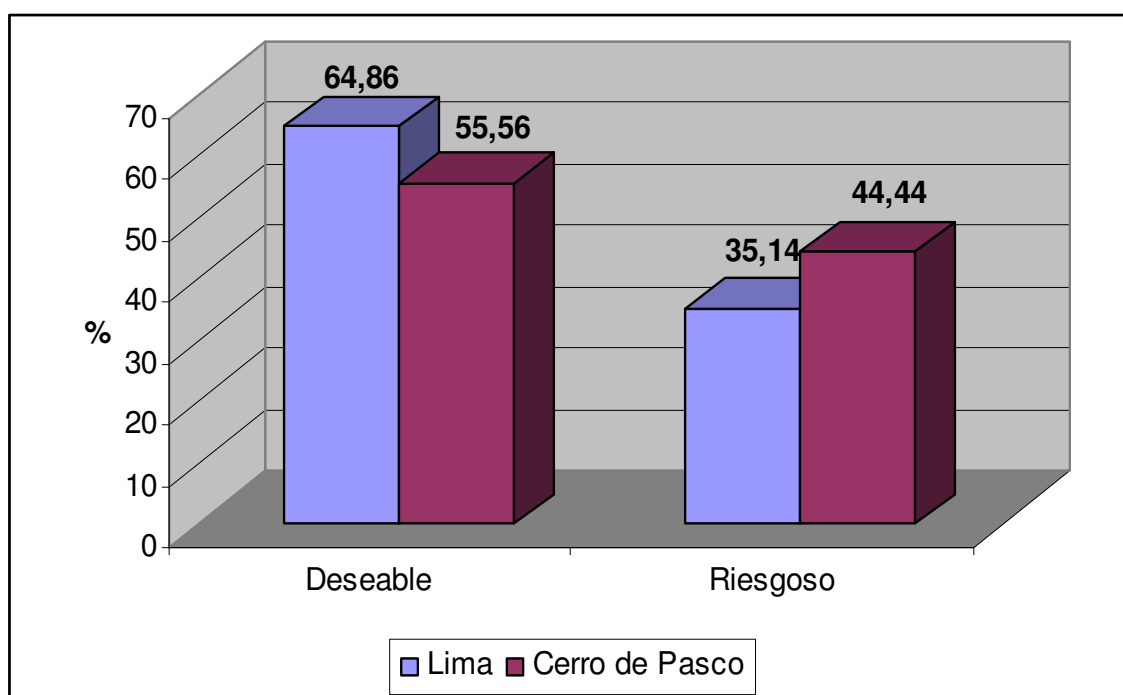


TABLA N° 8

**NIVELES DE IMC EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y
CERRO DE PASCO**

IMC (Kg/m2)	Lugar				Total	
	Lima		Cerro de Pasco			
	N	%	N	%	N	%
Normal (18,5 -24,9)	7	18.92	18	48.65	25	33.78
Sobrepeso (25,0 - 29,9)	21	56.76	16	43.24	37	50
Obesidad (≥ 30)	9	24.32	3	8.11	12	16.22
Total	37	100	37	100	74	100

En Lima el 18.92% de los varones mayores de 50 años tienen IMC normal, 56.76% sobrepeso y 24.32% obesidad. En Cerro de Pasco el 48.65% tienen IMC normal, 43.24% sobrepeso y 8.11% obesidad. Asimismo, se observa que existe relación entre IMC y el lugar.

GRÁFICO N° 7

**NIVELES DE IMC EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y
CERRO DE PASCO**

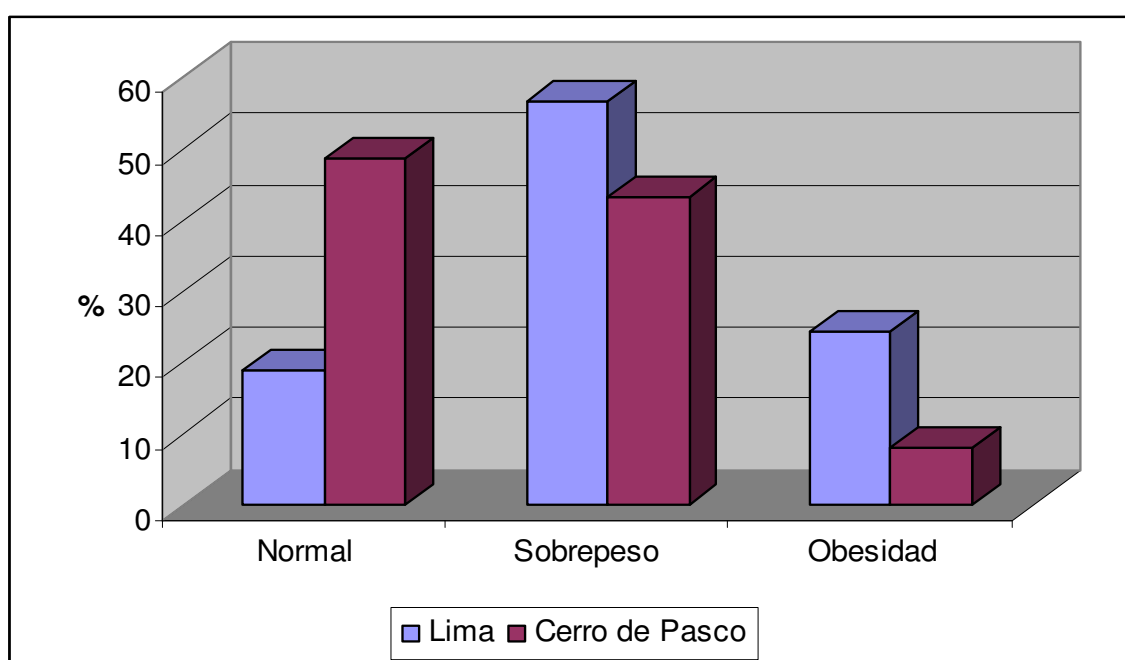


TABLA N° 9

NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

Presión arterial (mmHg)	Lugar				Total	
	Lima		Cerro de Pasco			
Clasificación (PS / PD)	N	%	N	%	N	%
Normal (< 130 / < 85)	20	54,05	36	97,30	56	75,68
Normal alta (130 - 139 / 85 - 89)	11	29,73	0	0,00	11	14,86
HTA Estadío I (Ligera) (140 - 159 / 90 - 99)	5	13,51	1	2,70	6	8,11
HTA Estadío II (Moderada) (160 - 170 / 100 -109)	1	2,70	0	0,00	1	1,35
TOTAL	37	100,00	37	100,00	74	100,00

Chi cuadrado: 24.36 P=0.00<0.05 relación estadística

En Lima el 54.05% de los varones mayores de 50 años tienen Presión arterial normal, 29.73% normal alta, 13.51% HTA ligera, 2.70% HTA moderada, ninguno HTA severa ni muy severa. En Cerro de Pasco el 97.30% de los varones mayores de 50 años presentaron presión arterial normal, 2.70% HTA ligera y ninguno normal alta, HTA moderada, severa ni muy severa.

GRÁFICO N° 8

NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL EN VARONES MAYORES DE 50 AÑOS DE LIMA Y CERRO DE PASCO

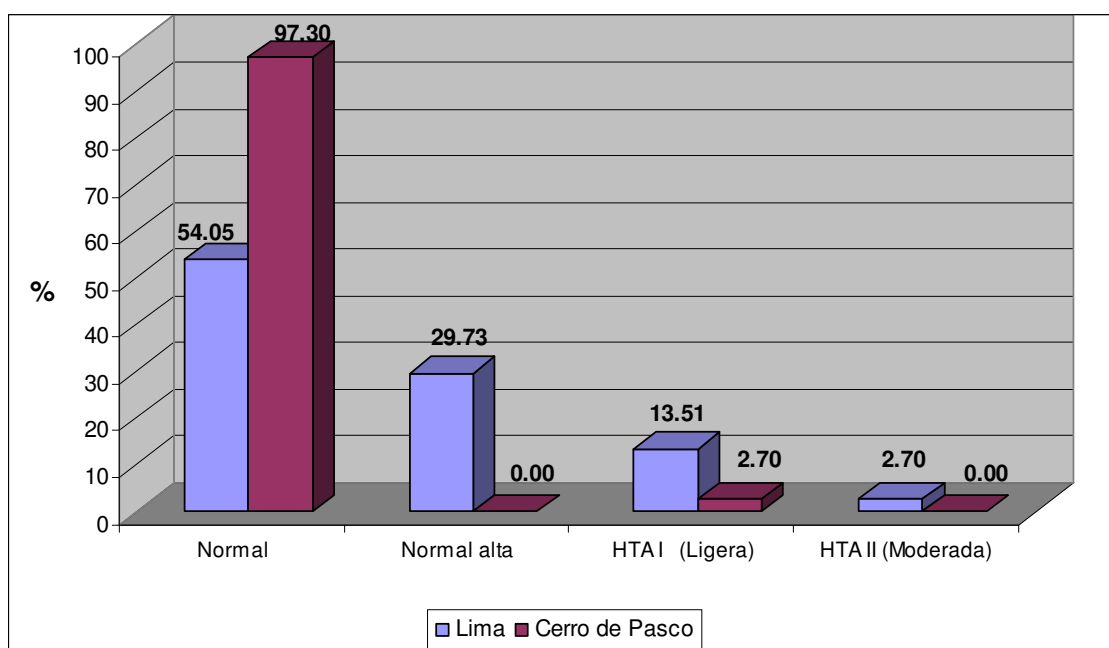


TABLA N° 10

CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO

CORONARIO EN LA CIUDAD DE LIMA

	C-HDL	TG	C-LDL	IMC	Presión sistólica	Presión diastólica	IRC (CT/C-HDL)	IRC (C-LDL/ C-HDL)
CT	- 0.02	0.22	0.63	- 0.09	- 0.34	- 0.17	0,58	0,54
C-HDL		- 0.08	- 0.20	- 0.03	0.08	- 0.02	- 0,76	- 0.50
TG			- 0,58	0.12	- 0.21	- 0.17	0.28	- 0.44
C-LDL				- 0.15	- 0.12	- 0.00	0.43	0,90
IMC					- 0.43	0.06	0.01	- 0.11
Presión sistólica						0,58	- 0.20	- 0.05
Presión diastólica							- 0.01	0.12
IRC (CT/C-HDL)								0,69

Se observa una correlación positiva moderada entre los valores de CT y C-LDL (0.63; $p < 0.05$), correlación positiva entre los valores de CT y IRC (CT/C-HDL) (0.58; $p < 0.05$) y correlación positiva entre los valores de CT y IRC (C-LDL/C-HDL) (0.54; $p < 0.05$).

Se encontró moderada correlación negativa entre C-HDL y IRC (CT/C-HDL) (-0.76; $p < 0.05$). Correlación negativa entre C-HDL y C-LDL (-0.58; $p < 0.05$); y correlación alta positiva entre C-LDL y IRC (C-LDL/C-HDL) (0.90; $p < 0.05$).

Asimismo, se observa correlación entre presión sistólica y presión diastólica (0.58; $p < 0.05$) y correlación positiva moderada entre IRC (CT/C-HDL) e IRC (C-LDL/C-HDL) (0.69; $p < 0.05$).

TABLA N° 11

**CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO
CORONARIO EN CERRO DE PASCO**

	C-HDL	TG	C-LDL	IMC	Presión sistólica	Presión diastólica	IRC (CT/C-HDL)	IRC (C-LDL/C- HDL)
CT	0.35	0.46	0.91	0.14	0.47	0.33	0.30	0.27
C-HDL		- 0.09	0.11	- 0.23	0.29	0.09	- 0.73	- 0.70
TG			0.19	0.35	0.15	0.10	0.27	0.10
C-LDL				0.11	0.41	0.33	0.51	0.55
IMC					0.10	0.39	0.20	0.13
Presión sistólica						0.66	- 0.12	- 0.12
Presión diastólica							0.04	0.06
IRC (CT/C-HDL)								0.98

Se observa que existe correlación positiva alta entre los valores de CT y C-LDL (0.91; $p < 0.05$) y correlación positiva alta entre IRC (CT/C-HDL) y IRC (C-LDL/C-HDL) (0.98; $p < 0.05$). Asimismo, se observa correlación positiva moderada entre presión sistólica y presión diastólica (0.66; $p < 0.05$). Existe correlación negativa moderada entre los valores de IRC (CT/C-HDL) (-0.73; $p < 0.05$) y correlación negativa moderada con los valores de C-HDL e IRC (C-LDL/C-HDL) (-0.70; $p < 0.05$). Además se observa correlación positiva entre C-LDL y IRC (C-LDL/C-HDL) (0.55; $p < 0.05$).

V. DISCUSIÓN

La EC es la causa individual de mayor morbimortalidad en los países industrializados y por ello su etiología ha sido objeto de intenso estudio durante las últimas décadas.

Al comparar nuestros resultados con los estándares internacional propuestos por la NCEP, los niveles de CT en varones mayores de 50 años presentan diferencia significativa por nivel de altitud, encontrándose en Cerro de Pasco valores superiores a los reportados por Cáceres y col. en una población de 50 a 59 años residentes en Cuzco, 3400 m., (211 mg/dl) (11) y por Bazalar, (202.4 mg/dl) (3). En Lima se encontró niveles dentro de lo normal (165.89 mg/dl). Los valores obtenidos no concuerdan con los observados por otros autores, quienes reportaron que en pobladores residentes en altura, existen niveles menores a los encontrados a nivel del mar.

De los resultados deducimos que los varones mayores de 50 años residentes de Cerro de Pasco presentan mayor prevalencia de niveles altos de CT, siendo esta diferencia significativa respecto a los de Lima.

Se ha encontrado correlación entre CT y C-LDL en los varones residentes de ambas poblaciones. En Lima, se encontró una media de CT de 165.89 mg/dl y una media de C-LDL de 92.82 mg/dl, y en Cerro de Pasco, se encontró una media de CT de 245.27 mg/dl y una media de C-LDL de 163.52 mg/dl, observándose que cuando los niveles de CT son bajos, también lo son los del C-LDL y viceversa. Esto se fundamenta en que alrededor del 70% del colesterol plasmático circula en las LDL y coincide con lo encontrado en la

mayor parte de los estudios realizados donde la elevación de los niveles de CT se observan conjuntamente con aumento de los niveles del C-LDL.

Diversos estudios epidemiológicos han identificado una multitud de FRC, siendo los altos niveles de C-HDL uno de los factores protectores independientes más importantes del proceso de arterosclerosis subyacente en esta enfermedad (86).

En nuestro estudio, los valores medios de C-HDL hallados en residentes en Cerro de Pasco (47.53 mg/dl) presentan una distribución de población con mayores niveles estadísticamente significativos de C-HDL que en Lima (33.68 mg/dl) lo que indicaría que respecto a ese factor esta población tiene un menor riesgo de EC, resultados que coinciden con los encontrados por otros autores (67). Además, el 78.38% de los varones mayores de 50 años residentes en Lima presentan niveles de C-HDL considerados como de alto riesgo, por el contrario, el 51.35% de los varones mayores de 50 años residentes en Cerro de Pasco presentan niveles de riesgo estándar (40 mg/dl – 60 mg/dl) y el 18.92% niveles considerados de bajo riesgo (> 60 mg/dl).

Algunos autores han indicado que existen factores que modifican los niveles de C-HDL, uno de ellos es el efecto de la ingesta de alcohol, que puede explicarse en el contexto de factores nutricionales tóxicos, se ha informado que la ingesta de alcohol aumenta la concentración de C-HDL. Es sabido que la población adulta residente de altura tiene costumbres de ingesta de alcohol mayor a los residentes del nivel del mar, lo que podría considerarse como una de las explicaciones que dan lugar a los niveles de C-HDL encontrados.

La correlación positiva entre actividad física y los niveles de C-HDL y la condición socioeconómica también podrían explicar altos niveles de C-HDL encontrados en los varones mayores de 50 años residentes de Cerro de Pasco. Así también, Piedra (20) y López (87) determinaron que la exposición aguda al frío induce un aumento en la cantidad relativa de las HDL en ratas. Se debe tener en cuenta que una de las funciones de las HDL es la de actuar como depositaria de fosfolípidos y colesterol, derivados de las células o como productos de la lipólisis. El destino de estos lípidos será reciclarse en el hígado a partir de las HDL mediante un proceso de TRC.

Es fuerte la evidencia que la HDL es un marcador para la presencia de LDL lleno de colesterol, pequeñas y densas en la circulación, lo cual incrementa el riesgo de aterosclerosis (88), probablemente debido a su susceptibilidad a la oxidación, por lo cual deducimos que el riesgo de EC se ve reducido en los varones mayores de 50 años residentes en Cerro de Pasco.

Hay que añadir que por cada disminución de 1% de HDL, el riesgo de EC del corazón se incrementa en 2 a 3 % (29, 89). Debido a estas observaciones, el mecanismo por el que el C-HDL ejerce sus efectos protectores, ha sido y es un importante tema de investigación.

Respecto al C-LDL, no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los grupos residentes en altura y nivel del mar, al igual que Bazalar pero que difiere en la media de niveles de C-LDL de varones mayores de 50 años residentes en altura, siendo la encontrada en nuestro estudio 163.52 mg/dl; también se encontró diferencia en los niveles de los residentes en Lima (92.82 mg/dl).

Observamos que el 83.78% de la población estudiada residente en Lima y sólo el 24.32% de los residentes en Cerro de Pasco presentan niveles de C-LDL considerados de bajo riesgo (<129 mg/dl), estos niveles presentan estrecha correlación positiva con los del CT.

Por otro lado, se sabe que la alta incidencia de aterosclerosis en varones adultos mayores está asociada con el incremento en la concentración sanguínea de las proteínas de baja densidad (LDL), con un mantenimiento o leve disminución en los niveles de HDL (90). Sin embargo, en nuestro estudio, a pesar de encontrar niveles altos de C-LDL en la población residente en Cerro de Pasco, los valores de C-HDL estuvieron por encima de los valores normales, prediciendo un menor riesgo de EC. Esto puede ser explicado por la exposición crónica de hipoxia y frío y demás condiciones propias de un ambiente de altura.

Los valores de TG en ambas poblaciones no presentan diferencia estadísticamente significativa, lo que se puede explicar con el estudio de lípidos plasmáticos de Alvarado de Ortiz (91) donde indica que los TG poco o nada se ven afectados por factores raciales y regionales debido a su función eminentemente calórica inmediata.

Encontramos niveles de TG considerados como límite alto, tanto en los residentes en Lima y Cerro de Pasco con medias de 196.98 mg/dl y 171.19 mg/dl, respectivamente. Estos valores coinciden con los encontrados por Bazalar (2) y Cáceres (12).

El efecto conjunto de la entrada y salida de colesterol de los tejidos puede aproximarse al índice de CT/C-HDL. La Sociedad Europea de

Arteriosclerosis destaca que el IRC (relación CT/C-HDL) es un factor predictivo de riesgo de EC considerablemente mejor que el CT sólo.

El Gráfico N° 5 muestra resultados de IRC (CT/C-HDL) que apoyan lo indicado por Zubiarte (92), donde los pobladores residentes en altura (48.65%) tienen menos riesgo de EC en comparación a la población residente a nivel del mar (43.24%), aunque no se encontró diferencia estadística entre ambas poblaciones.

Se encontró diferencia significativa en los valores de IRC (C-LDL/C-HDL), observándose que 35.14% de los varones mayores de 50 años residentes en Lima presentan valores mayores de IRC deseable (C-LDL/C-HDL) en comparación al 44% de los residentes en Cerro de Pasco (C-LDL/C-HDL).

La diferencia entre los valores de ambos IRC (C-LDL/C-HDL y C-LDL/C-HDL) se deduce por los altos niveles de CT y C-LDL obtenidos en la población de altura. Esto puede ser explicado con lo señalado por Harlan (1992) (29), los niveles de C-HDL decrecen menos con la edad que los niveles de C-LDL y se mantienen a lo largo de la vida algo más elevados en las mujeres. Así, el cociente C-LDL/C-HDL es más saludable en las mujeres que en los varones en edades tempranas, después aumenta el nivel de C-LDL sin que se modifique el C-HDL, creando un perfil menos favorable.

Diversos estudios demuestran que la PON, una enzima asociada a la HDL, sería la responsable del rol protector de las mismas contra la aterosclerosis (67). Por ello es que en el presente estudio se hizo el análisis adicional de un factor de riesgo de EC no considerado en estudios anteriores, los niveles de actividad de la enzima PON, usando como sustrato al

fenilacetato. Nuestros resultados (Tabla N° 1) muestran que en promedio esa actividad es mayor en la muestra poblacional residente en Cerro de Pasco, considerando que existen diferencias significativas en la distribución de los valores para las muestras poblacionales de Lima y Cerro de Pasco y dado que otros estudios señalan que las propiedades antioxidantes y antiaterogénicas del HDL han sido atribuidas a su asociación con proteínas, siendo la PON1 una de esas proteínas a las que se le ha descubierto una relación con dichas propiedades de las HDL. Nuestro trabajo podría sugerir que los niveles mayores de C-HDL encontrados en la muestra de Cerro de Pasco respecto a los de Lima, podrían ser en parte consecuencia directa de los mayores niveles de actividad de la enzima PON en la misma población. En un estudio, mediante experimentos *in vitro*, se ha demostrado que la PON1 hidroliza una gran variedad de sustratos endógenos o exógenos, algunos de ellos claramente implicados en la progresión de la aterosclerosis. En modelos animales se ha demostrado la estrecha relación entre el déficit de PON1 y el desarrollo acelerado de arterosclerosis (86).

La oxidación de LDL es un evento fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis y con ello de la EC. En los últimos años se ha demostrado que la HDL y sus enzimas asociadas, como la PON, son capaces de hidrolizar peróxidos lipídicos evitando la oxidación de las LDL y por tanto impidiendo su acumulación (57, 66). La PON también protegería en alguna medida la misma HDL de la oxidación, preservando las funciones antiaterogénicas. Examinar la actividad de esta enzima en individuos con una fisiología tan especial como los adultos mayores, sería un aporte científico muy importante para las ciencias de la salud, dado que la EC se presenta con una alta incidencia en esta población.

Además, dado que el estudio compara los niveles de actividad de la enzima en poblaciones adaptadas a diferentes condiciones de altura, también permitiría brindar información que explique las diferencias de incidencia de enfermedades relacionadas a la LDL y HDL en ambas poblaciones.

Realizar más estudios de la enzima PON no sólo es atractivo porque permitiría explicar más detalladamente la fisiopatología de la EC prevalente en el mundo, sino porque el descubrimiento de la acción moduladora que pudieran tener diversas sustancias sobre la actividad antioxidante de la PON, constituye una meta muy interesante para el desarrollo de futuros abordajes terapéuticos que retarden el desarrollo de enfermedades como la aterosclerosis. De hecho existen estudios en poblaciones, que relacionan la incidencia de la EC con el polimorfismo de los genes que codifican a la enzima. Los niveles de actividad de ésta permitiría evaluar el riesgo de la EC al considerarlo como un parámetro bioquímico (93).

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo modificables de mayor prevalencia en el mundo. Participa en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y en la morbimortalidad por eventos cardíacos (94).

La presión sistólica media en residentes a nivel del mar fue mayor (121 mmHg) a la encontrada en los residentes de altura (108 mmHg). El 100% de los pobladores de altura y sólo el 56,8% de los pobladores de nivel del mar, presentaron presión sistólica menor de 130 mmHg. El 13,5% de los pobladores de Lima presentaron hipertensión sistólica. La reducción de la presión sistólica en los pobladores de altura ha sido atribuida a una menor resistencia periférica, ocasionado por un incremento de la vascularización, vasodilatación y

mecanismos adaptativos orientados a mejorar el aporte sanguíneo de oxígeno a los tejidos.

La presión diastólica media en residentes a nivel del mar fue mayor (74 mmHg) a la encontrada en los residentes de altura (68 mmHg). El 89,2% y 97,2% de la población residente a nivel del mar y de altura respectivamente, presentó presión diastólica menor de 85 mmHg. El porcentaje de pobladores con hipertensión diastólica es mayor (16,21%) en los residentes de Lima que en los del nivel del mar (2,7%). Los datos obtenidos contrastan con las explicaciones para este parámetro, debido a que otros estudios indican que existe mayor porcentaje de hipertensión diastólica en pobladores de altura probablemente por efecto de la eritrocitosis, aumentando la viscosidad sanguínea y compensando la acción de la hipoxia sobre la resistencia periférica.

Se encontró diferencia significativa entre los niveles de presión arterial en varones mayores de 50 años residentes en Lima y Cerro de Pasco, observando menor prevalencia (97.30%) de riesgo de EC respecto a este factor en los residentes en Cerro de Pasco en comparación con los residentes en Lima (54.05%). Estos resultados concuerdan con los encontrados por Seclén (14).

En nuestro estudio, los residentes en altura se distribuyen entre peso normal (48.65%) y sobrepeso (43.24%), mientras que los de Lima se distribuyen entre los rangos indicando sobrepeso (56.76%) y obesidad (24.32%), encontrándose diferencia significativa entre ambas poblaciones.

Estos resultados pueden explicarse por el estilo de vida que se lleva en la ciudad, donde la ingesta de grasas y el sedentarismo en el grupo etario en estudio es más marcado que en altura.

En Perú, una gran parte del territorio se encuentra por encima de los 500 m. considerándose grandes alturas a las correspondientes a la llamada región Puna y Janca que se encuentran a alturas superiores a 4000 m. (95). El poblador de estas alturas presenta una serie de adaptaciones fisiológicas para poder vivir en este medio. Se encuentran además, sometidos a condiciones de hipoxia crónica, lo cual genera una serie de respuestas adaptativas a nivel tisular, celular y molecular. Como ejemplo podemos mencionar que durante la hipoxia, una disminución en la disponibilidad del oxígeno podría llevar a un menor transporte de electrones (96). Estas adaptaciones fisiológicas y bioquímicas pueden modificar el riesgo de producirse EC, efecto que se puede potenciar más en la fracción de la población con mayor riesgo a esta enfermedad, como los varones mayores de 50 años.

Carlos Monge Medrano, en la primera expedición científica peruana a los Andes (1928), afirmó que “en el habitante de la altura se han operado mecanismos fisiológicos de adaptación de los que participa todo el organismo como una unidad biológica. La aclimatación del individuo significa una desviación fisiológica” (97).

En cada región, las costumbres de trabajo, alimentación, educación y cultura son diferentes, lo que influye en los FRC y probablemente en el desarrollo de la aterosclerosis. Al componente socio cultural y al incremento de la población habría que agregar los cambios biológicos por la altura y la predisposición genética.

VI. CONCLUSIONES

1. La población de varones mayores de 50 años residentes en Cerro de Pasco presentaron menor factor de riesgo en los niveles significativos de IMC, presión sistólica y diastólica que en los residentes en Lima ($p<0.05$). Los valores de C-HDL y paraoxonasa/arilesterasa fueron mayores a los valores obtenidos de los residentes en Lima ($p<0.05$). Los sujetos de Lima presentaron menor riesgo coronario de acuerdo a los valores de CT, C-LDL e IRC (C-LDL/C-HDL).
2. Se encontró diferencia estadísticamente significativa para los valores de CT, C-HDL, IRC (C-LDL/C-HDL), paraoxonasa/arilesterasa, IMC, presión sistólica y diastólica entre ambas poblaciones estudiadas.
3. Ambas poblaciones de varones mayores de 50 años residentes en Lima y Cerro de Pasco, presentan importantes correlaciones significativas ($p<0.05$) entre CT y LDL, C-HDL y IRC (CT/C-HDL), C-LDL y IRC (C-LDL/C-HDL), presión sistólica y presión diastólica, IRC (CT/C-HDL) y IRC (C-LDL/C-HDL).

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Ginebra 2004.
2. Gonzales G. Metabolismo en las grandes alturas. Acta andina 2001;9(1-2): 31-42.
3. Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
4. Vallejos E. La etiología de las enfermedades del corazón en la práctica medica. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
5. Rubin de Celis CE. Incidencia de las enfermedades del corazón en la consulta externa del Hospital 2 de Mayo de Lima. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
6. Orihuela GJ. Infarto en la sala San José del Hospital 2 de Mayo de Lima. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
7. Yep JF. Estudio estadístico de la cardiopatía aterosclerótica en el Hospital Obrero de Lima. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol

- Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
8. Jeri VR. Estudio clínico de 182 casos de infarto de miocardio. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
 9. Hurtado A. Pathological effect of life at high altitude. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
 10. Cáceres J, Rojas M, Cáceres L, Ortiz J. Colesterol Total y sus fracciones en Adultos Jóvenes de Altura: Cusco. SITUA 2002; 11 (21): 25-30.
 11. Cáceres J, Rojas ML et al. Colesterol total y sus fracciones en adultos de 30 a 39 años, según género y sub-grupos de edad: Cusco. SITUA 2004; 13(2):12-19.
 12. Cáceres P, Rojas M, Cáceres L, Ortiz J. Niveles de Colesterol en Pobladores de Altura: Cusco. UNSAAC. Cusco, 1998.
 13. Carranza E, Zúñiga TH et al. Niveles séricos de Lipoproteína de Alta Densidad y actividad de Paraoxonasa en sujetos a grandes alturas. Instituto Nacional de Biología Andina - Instituto de Investigación en Química Biológica Microbiología y Biotecnología. IV Jornadas Científicas Sanfernandinas y VII Jornadas de Investigación en Salud. An Fac Med; Lima 2005;66(1).

14. Seclén S, Leey J, Villena A et al. Prevalencia de Obesidad, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial e Hipercolesterolemia como Factores de Riesgo Coronario y Cerebrovascular en Población Adulta de la Costa, Sierra y Selva del Perú. Acta Médica Peruana - Vol.XVII Nº 1 Julio-Septiembre. Lima, 1999
15. Gargya TS and Kapoor D. Lipid profile in chronic renal failure at a moderate altitude of 2250 m. Indian J Med Sci. 1999 Nov;53(11):471-4.
16. Li JZ, Chen ML, Wang S et al. A long-term follow-up study of serum lipid levels and coronary heart disease in the elderly. Institute of Geriatrics, Beijing Hospital, Beijing 100730, China. Chin Med J (Engl). 2004 Feb; 117(2):163-7.
17. Tin'kov AN and Aksenov VA. Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia on Blood Lipid Concentrations in Male Coronary Heart Disease Patients. High Altitude Medicine & Biology. 2002; 3(3).
18. Bellido D y Gonzales FI Ácidos grasos en aymaras, quechuas y migrantes habitantes de grandes alturas. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
19. Kruger F. Colesterolemia y lipidemia en obreros de altura (La Oroya). En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.

20. Baker P. Estudio de la migración andina. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
21. Piedra A, Marticorena E et al. Lípidos en individuos normales de altura y de nivel del mar a propósito del proceso de envejecimiento en la altura. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
22. Depocas F. Body glucose as fuel in white rats exposed to cold: results with fasted rats. *Am. J. Physiol.* 1962;202(5):1015-1018.
23. Schultz K, Soltesz G, Molnar D, Mestryan J. 1979. Effect of hypothermia on plasma metabolites in preterm newborn infants with particular references to plasma free amino acids. *Biol. Neonato*;36:220-224.
24. Smith O. 1976. Rise in plasma alpha-amino nitrogen concentration in rats eviscerated after cold exposure. *Am. J. Physiol.* 231: 174-178.
25. Himms-Hagen J. 1972. Lipid metabolism during cold-exposure and during cold-acclimation. *Lipids*, 7(5): 310-323.
26. Goubern, M, Cadot M. 1981. Ketone bodies in cold-acclimated rats. *Comp. Biochem. Physiol.* 76B(4): 741-744.
27. Calderón L. Variaciones y anomalías morfológicas en el hombre andino del sur de Perú. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones

- residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990
28. Mirrakhinov HH. Fisiología de la adaptación crónica a las grandes alturas. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990
 29. Sáiz Peña M. Estudio Epidemiológico del Perfil Lipídico en Población Anciana Española. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 2001.
 30. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The Primary Prevention of Myocardial Infarction. *New Engl J Med*. 1992; 326: 1406-1416.
 31. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. *Am. J Public Health* 1957; 47:4-24.
 32. Boden WE, Pearson TA. Raising low levels of high-density lipoprotein cholesterol is an important target of therapy. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 645–649.
 33. Lahoz C. y Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 184 – 195.
 34. Llorente V y Badimon L. Bases celulares y moleculares de la acumulación de colesterol en la pared vascular y su contribución a la progresión de la lesión arterial. *Rev. Esp. Cardiol* 1998; 51: 633-641.
 35. Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering cholesterol. *N Engl J Med*, 1986;314:745-748.

36. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein: the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*. 1989; 321:1311–1316.
37. Pérez O, Gérald L and Posadas-Romero C. Concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma y enfermedad arterial coronaria. *Arch. Inst. Cardiol. Mex*. 2000; 70(3): 312-321.
38. Fredenrich A, Bayer P. Reverse cholesterol transport, high density lipoproteins and HDL cholesterol: recent data. *Diabetes Metab*. 2003;29:201-5.
39. Assmann G, Gotto M. Jr. HDL Cholesterol and Protective Factors in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(III): III-8-III-14.
40. Kimura T, Sato K, Kuwabara A, et al. Sphingosine 1-phosphate may be a major component of plasma lipoproteins responsible for the cytoprotective actions in human umbilical vein endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001;276: 31780–31785.
41. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Epidemiol*. 1992; 2: 23–28.
42. Carroll MD, Lacher DA et al. Trends in Serum Lipids and Lipoproteins of Adults, 1960-2002. *JAMA*, 2005Oct; 294(14).
43. Ettinger WH; Wah PW; Kuller et al. Lipoprotein Lipids in Older People. Results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1992 Sep; 86(3).
44. Weijenberg MP, Feskens EJ et al. Age-related changes in total and high-density-lipoprotein cholesterol in elderly Dutch men. *American Journal of Public Health*. 1996; 86(6):798-803.

45. Verschuren M, Boerma G et al. Total and HDL-Cholesterol in The Netherlands: 1987–1992. Levels and Changes over Time in Relation to Age, Gender and Educational Level. *International Journal of Epidemiology*. 1994;23(5): 948-956.
46. Ferrara A, Barrett-Connor E et al. Total, LDL, and HDL Cholesterol Decrease With Age in Older Men and Women. The Rancho Bernardo Study 1984–1994. *Circulation*. 1997; 96:37-43.
47. Gómez O, Fernández-Britto JE et al. Factores de riesgo aterogénico en una población de adultos mayores. *Rev. Cubana Enfermer* 2005; 21(3).
48. Burchfiel CM.; Abbott RD et. al. Distribution and Correlates of Lipids and Lipoproteins in Elderly Japanese-American Men The Honolulu Heart Program. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1996; 16:1356-1364.
49. Ettinger WH Jr, Verdery RB et al. High density lipoprotein cholesterol subfractions in older people. *J Gerontol*. 1994 May; 49(3): M116-22.
50. Carmena R, Ascaso JF, Tebar J, Soriano J. Changes in plasma high density lipoproteins after body weight reductions in obese women. *Int J Obesity* 1984; 8: 135-140.
51. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Does recent Alcohol consumption reduce the Risk of Acute Myocardial Infarction and Coronary Death in Regular Drinkers? *Am J Epidemiol* 1992; 136: 819-824.
52. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Mishkel M, Schnfeld G, Jones GTL:Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol.

- The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 62(4):70-76.
53. Kesaniemi YA, Grundy SM. Increased low density lipoprotein production associated with obesity. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 170-179.
 54. Gómez-Gerique JA. Dislipemia en el anciano. En: Ribera JM, Gil P, editores. Factores de riesgo en la patología geriátrica. *Clínicas Geriátricas*. Madrid, 1996: 69-75.
 55. Mertens A and Holvoe P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J*. 2001;15: 2073–2084.
 56. Lima J, Fonollosa V and Vilardell M. Aterogénesis: Factores de riesgo cardiovascular en el anciano. *Rev Mult Gerontol* 2003; 13(3): 166-180.
 57. Ferré N., Camps J, Joven J. Paraoxonasa, acción antioxidante de las HDL y respuesta inflamatoria. *Cardiovascular Risk Factor* Abril 2004; 13(2): 106-114.
 58. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001;354:1-7.
 59. Brown M, Golstein J. Lipoprotein metabolism in the macrophage. Implications for cholesterol deposition in atherogenesis. *Ann Review Biochem* 1983; 52: 223-61.
 60. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease: A new era. *JAMA* 1986; 256: 2849-2858.

61. Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group, JAMA. 1998; 280: 605–613.
62. Férézou J, Richalet JP et al. Changes in plasma lipids and lipoprotein cholesterol during a high altitude mountaineering expedition (4800 m). European Journal of Applied Physiology. 1988; 57(6):740-745.
63. Álvarez C y Jiménez M. Evaluación de algunas técnicas de determinación de Triglicéridos séricos. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
64. Dayton S et al. Ann Intern Med 72: 97. 1970. En: Bazalar LM. Niveles séricos de Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol y Triglicéridos en sujetos varones residentes a nivel del mar y gran altura. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 1990.
65. Cataño HC, Zavaleta AI et al. Actividad y fenotipos de paraoxonasa-1 en una población de estudiantes universitarios de Lima-Perú. VI Expofarmacia Internacional. Colegio Químico Farmacéutico del Perú. Lima-Perú.
66. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc. Biol.2001; 21: 473-480.
67. Coello SD, De Leon AC et al. High density lipoprotein cholesterol increases with living altitude. Int J Epidemiol 2000, 29: 65-70.

68. Tward A, Xia YR, Wang XP, Shi YS, Park C, Catellani LW, et al. Decreased Atherosclerosis Lesion Formation in human Serum Paraoxonase Transgenic Mice. *Circulation* 2002; 106:484.
69. Rodríguez F, Macías A et al. Sobre los genes paraoxonasa-1 y SR-B1, y su importancia en la aterosclerosis. *Revista española de cardiología*, ISSN 0300-8932. 2006; 59(2):154-164.
70. Aviram M. et al. Paraoxonase Inhibits High-density Lipoprotein Oxidation and Preserves its Functions: A Possible Peroxidative Role for Paraoxonase. *J. Clin. Inves* 1998; 101(8):1581-1590.
71. Jaouad L, Milochevitch C, Khalil A.. PON1 paraoxonase activity is reduced during HDL oxidation and is an indicator of HDL antioxidant capacity. *Free Radic Res* 2003; 37: 77-83.
72. Blatter MC, Abbott C, Messmer S et al. Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. *Biochem J.* 1994; 304:549-54.
73. Rantala M, Silaste ML, Tuominen A, Kaikkonen J, Salonen JT, Alfthan G, et al. Dietary modifications and gene polymorphisms alter serum paraoxonase activity in healthy women. *J. Nutr.* 2002; 132: 3012-7.
74. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
75. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998; 139: 307-15.

76. Kumon Y, Suehiro T, Ikeda Y, Hashimoto K. Human paraoxonase-1 gene expression by HepG2 cells is downregulated by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but is upregulated by interleukin-6. *Life Sciences* 2003 Oct; 73(22): 2807-2815(9)
77. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, et al.. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1617-24.
78. Gómez O, Fernández-Britto J et al. Factores de riesgo aterogénico en una población de adultos mayores. *Rev Cubana Enfermer* 2005;21(3).
79. G. Oviedo, A. Morón de Salim y L. Solano. Indicadores antropométricos de obesidad y su relación con la enfermedad isquémica coronaria. *Nutr Hosp.* 2006;21(6):695-698
80. Morales J. La Obesidad: Factor de riesgo de la Cardiopatía Isquémica. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovas* 2001;15 (1):36-9.
81. Gamarra M. Cambios Fisiológicos del Envejecimiento. 2001; *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* Vol.14 N°1.
82. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med.* 1987 Jan; 82(1B):54-60.
83. Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico. Universidad de Málaga. Tratamiento hipolipemiente en adultos.
84. Rijks LG. Friedewald formula. *Clin Chem* 1995; 41: 761.

85. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1126-1138.
86. Tomas M, Latorre G, Marrugat J et. al. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis. *Revista española de cardiología*, ISSN 0300-8932. 2004; 57(6): 557-569.
87. López-Ortega. A et al. Variación de la concentración sanguínea del colesterol total y de las lipoproteínas en conejos hembras mantenidas a baja temperatura. *Arch. med. vet. Valdivia* 2000; 32(1).
88. Guyton A. Aterosclerosis en *Tratado de Fisiología Médica*. McGraw-Hill Interamericana.1998; 948-949.
89. Gordon DJ, Probstfield JL et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989; 79(1):8-15.
90. Berg GA, Siseles N et al. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause*. 2001; 8:51–57.
91. Alvarado de Ortiz C. Estudio de los lípidos plasmáticos en sujetos normales de diversas edades. IV Convención Nacional de Patología. Lima, Perú 1980.
92. Zubiarte M. Diagnóstico, evaluación clínica y tratamiento de las dislipoproteinemias. *Diagnóstico* 1999; 39: 161.

93. Horter MJ, Sondermann S, et al. Associations of HDL phospholipids and paraoxonase activity with coronary heart disease in postmenopausal women. *Acta Physiol Scand*. 2002; 176(2): 123-30.
94. Régulo C. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en el Perú. *Acta Med Per*. 2006 ;23(2): 69-75
95. Pulgar-Vidal, J. Geografía del Perú. Las ocho regiones naturales. Peisa. Lima, 1987.
96. Chandel NS, Schumaker PT. Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight. *J Appl Physiol* 2000; 88(5): 1880-9
97. Monge C and Whitembury J. Increased hemoglobin-oxygen affinity at extremely high altitude. *Science* 1974; 186(4166):843.

IX ANEXOS

Anexo 1
ENCUESTA

NRO:.....
FECHA:_____

I. **DATOS PERSONALES:**

APELLIDO Y NOMBRES: _____
LUGAR DE NACIMIENTO: _____
LUGAR DE PROCEDENCIA DE SUS PADRES: _____
EDAD: _____ SEXO: _____

II. **PARAMETROS SOMATOMETRICOS:**

PESO : _____
TALLA: _____

III. **PRESIÓN ARTERIAL:** _____

IV. **DATOS CLINICOS:**

Marcar con un aspa en el casillero SI o NO según corresponda:

ENFERMEDAD CORONARIA DEL PACIENTE

☐ SI

☐ NO

ACTUALMENTE?: _____

HACE CUANTOS AÑOS: _____

DIABETES MELLITUS DEL PACIENTE

☐ SI

☐ NO

ACTUALMENTE?: _____

HACE CUANTOS AÑOS: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDAD CORONARIA

☐ SI

☐ NO

PARENTESCO: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES MELLITUS

☐ SI

☐ NO

PARENTESCO: _____